



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ  
ΝΟΣΟ»



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Η επίδραση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με νόσο  
του Crohn στην ποιότητα ζωής και στη δραστηριότητα της νόσου**

Βασιλειάδου Πηνελόπη

Καψωριτάκης Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-  
Γαστρεντερολογίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Οικονόμου Κωνσταντίνος, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2018**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ  
ΝΟΣΟ»

---



**The effect of nutritional status of patients with Crohn's disease in  
the quality of life and disease activity**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN.....	8
1.1 Επιδημιολογία- Αιτιολογία- Παθογένεια.....	8
1.2. Κλινική εικόνα- Συμπτώματα.....	8
1.3 Διάγνωση.....	9
1.4. Δραστηριότητα της νόσου.....	10
1.5. Πορεία της νόσου.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN.....	13
2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν τη διατροφική κατάσταση .....	13
2.2 Μέθοδοι διατροφικής αξιολόγησης.....	14
2.2.1 Ερωτηματολόγια αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης.....	14
2.2.2. Ανθρωπομετρικά στοιχεία.....	14
2.2.3 Βιοχημικοί δείκτες.....	14
2.3. Κατάσταση θρέψης και κίνδυνος εμφάνισης υποθρεψίας .....	14
2.4. Αλλαγές στη σύσταση σώματος.....	16
2.5. Κλινικές επιπτώσεις ελλειμμάτων σε βιταμίνες και μικροθρεπτικά συστατικά.....	17
2.5.1. Αναιμία.....	17
2.5.2 Οστική νόσος.....	18
2.5.3. Διαταραχές πηκτικότητας.....	19
2.5.4. Διαταραχές επουλωτικής ικανότητας.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN.....	21
3.1. Παρεντερική διατροφή.....	21
3.2. Εντερική διατροφή.....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	22
4.1. Εντερική διατροφή ως θεραπεία στην ενεργή νόσο του Crohn .....	22
4.1.1. Αποκλειστική εντερική διατροφή για επαγωγή ύφεσης σε παιδιά με νόσο του Crohn.....	22
4.1.2. Εντερική διατροφή σε ενήλικες με νόσο του Crohn.....	23

4.2. Διατροφικά μοτίβα για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn..	23
4.3. Διατροφή και ανοσία –πιθανές θεραπευτικές δράσεις στη νόσο του Crohn.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN.....	26
5.1. Διατροφική κατάσταση ασθενών με νόσο του Crohn και ποιότητα ζωής.....	26
5.2. Διατροφικές ανεπάρκειες σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ποιότητα ζωής.....	27
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	28
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	30

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος του Crohn, ως χρόνιο νόσημα που μπορεί να προσβάλλει το γαστρεντερικό σωλήνα σε όλο του το μήκος σχετίζεται τόσο με κακή θρέψη και απώλεια βάρους όσο και με ελλείμματα σε μικροθρεπτικά συστατικά και βιταμίνες. Η υποθρεψία αφορά κυρίως ασθενείς με βαριά ενεργή νόσο που απαιτούν νοσηλεία. Τα τελευταία χρόνια χάρη στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες όλο και περισσότεροι ασθενείς επιτυγχάνουν μακροχρόνια ύφεση και παρουσιάζουν δείκτη μάζας σώματος και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά των υγιών ατόμων. Παρ' όλα αυτά, ακόμα και οι ασθενείς με ήπια νόσο ή σε ύφεση εμφανίζουν πολλαπλά ελλείμματα σε μικροθρεπτικά συστατικά. Η κακή θρέψη επηρεάζει αρνητικά την πορεία της νόσου. Διατροφική υποστήριξη με εντερική ή παρεντερική διατροφή παρέχεται στους ασθενείς όταν απαιτείται καθώς και θεραπεία υποκατάστασης ανάλογη των ανεπαρειών που παρουσιάζουν. Επιπλέον, η διατροφή μπορεί να επηρεάσει την πορεία της νόσου καθώς έχει βρεθεί ότι η εντερική σίτιση οδηγεί σε επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ενώ φαίνεται να ελαττώνει τη δραστηριότητα της νόσου στους ενήλικες. Διατροφικά μοτίβα έχουν αναπτυχθεί με στόχο την ελάττωση της χρόνια φλεγμονής και διατήρηση της ύφεσης και μένει να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους. Η νόσος του Crohn επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών κάτι που σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου, ενώ η συσχέτιση της με την κατάσταση θρέψης και με συγκεκριμένα διατροφικά ελλείμματα δεν είναι ξεκάθαρη.

Λέξεις κλειδιά: νόσος Crohn, υποθρεψία, εντερική διατροφή, ποιότητα ζωής

## ABSTRACT

Crohn's disease, as a chronic disease that can affect the gastrointestinal tract along its entire length, is associated both with poor nutrition and weight loss as well as deficits in micronutrients and vitamins. Malnutrition refers mainly to patients with severe active disease requiring hospitalization. In recent years, thanks to biologic therapy, more and more patients attain sustained clinical remission and have similar body mass indices and anthropometric features as healthy controls. Nonetheless, patients with mild disease or in remission may have multiple simultaneous deficiencies in micronutrients. Poor nutrition adversely affects the course of the disease. Nutritional support with enteral or parenteral nutrition is provided to patients when required, as well as substitution therapy appropriate to the deficiencies they present. Moreover, diet can influence the course of the disease as it has been found that exclusive enteral nutrition leads to induction and maintenance of remission in pediatric patients and appears to reduce the disease activity in adults. Dietary patterns have been developed aiming to reduce chronic inflammation and maintain remission and their effectiveness remains to be proved. Crohn's disease has a negative impact on the quality of life of patients, which, among others, is related to disease activity, while its correlation with nutritional status and specific nutritional deficits is not clear yet.

Key words: Crohn's disease, malnutrition, enteral nutrition, quality of life

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του Crohn ανήκει στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Είναι μια χρόνια νόσος που διαδράμει με εξάρσεις και υφέσεις και προσβάλλει διατοχωματικά οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα με συνηθέστερη εντόπιση τον τελικό ειλεό και την ειλεοτυφλική βαλβίδα.

Η εμφάνιση υποθρεψίας και διατροφικών ελλειμμάτων είναι συνήθης σε ασθενείς που πάσχουν από νόσο του Crohn. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με ενεργή νόσο μπορεί να εμφανίζουν υποθρεψία σε ποσοστό που αγγίζει το 68%. Επιπλέον, οι ασθενείς ασχέτως της κατάστασης θρέψης τους είναι πιθανό να παρουσιάζουν ελλείμματα σε μικροθρεπτικά συστατικά (σίδηρος, βιταμίνη B12, βιταμίνη D, φυλλικό οξύ, βιταμίνη A, βιταμίνη C, ψευδάργυρος). Τα παραπάνω ελλείμματα έχουν ως συνέπεια την εμφάνιση διαταραχών όπως αναιμία, οστεοπενία, θρομβοεμβολικά επεισόδια και δυσχέρεια στην επούλωση συριγγίων.

Η σχέση μεταξύ διατροφής και νόσου του Crohn είναι πολύπλοκη και μπορεί να προσεγγιστεί με ποικίλους τρόπους. Πρωτίστως, σημαντική είναι η διατροφική υποστήριξη των υποθρεπτικών ασθενών με τη χορήγηση εντερικής ή ακόμα και παρεντερικής διατροφής όταν απαιτείται καθώς και η διόρθωση τυχόν ελλειμμάτων σε ιχνοστοιχεία και βιταμίνες. Η κακή θρέψη επηρεάζει αρνητικά την πορεία της νόσου γι' αυτό και θα πρέπει να διορθώνεται όταν εντοπίζεται. Επιπρόσθετα, η διατροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρωταρχική θεραπεία στην ενεργή νόσο με στόχο την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης, κάτι που έχει φανεί ιδιαίτερος αποτελεσματικό στους παιδιατρικούς ασθενείς. Τελευταία δεδομένα υποστηρίζουν ακόμα, ότι η διατροφή μπορεί να συμμετέχει σε συνδυασμό με γενετικούς και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες στη διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου ( το οποίο φαίνεται να διαφοροποιείται στους ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό), στην αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και στη συντήρηση της χρόνιας φλεγμονής, καταστάσεις στις οποίες εάν παρεμβαίναμε ενδεχομένως να καταφέρναμε να τροποποιήσουμε την πορεία της νόσου. Συνεπώς, ο ρόλος της διατροφής στο σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με νόσο του Crohn είναι ιδιαίτερης σημασίας.

Η έννοια της ποιότητας ζωής περιλαμβάνει τη σωματική και ψυχική ευεξία, τις κοινωνικές σχέσεις όπως και τη σχέση με το περιβάλλον, παράμετροι που είναι πιθανό να επηρεάζονται σε ασθενείς που πάσχουν από ένα χρόνια νόσημα. Έχει αποδειχθεί ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών με νόσο του Crohn είναι χαμηλότερη σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό κάτι που σχετίζεται μεταξύ άλλων με τη δραστηριότητα της νόσου. Επιπλέον, η υποθρεψία είναι χαρακτηριστικό των ασθενών με ενεργή νόσο. Η σχέση της κακής θρέψης με την ποιότητα ζωής δεν είναι ξεκάθαρη και οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την υποθρεψία και τα διατροφικά ελλείμματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με νόσο του Crohn. Επιπλέον, εξετάζεται η δυνατότητα της διατροφής να επηρεάσει τη δραστηριότητα της νόσου και συνεπώς να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό εργαλείο. Τέλος, παραθέτονται τα αποτελέσματα των ερευνών που επιχειρούν να συσχετίσουν την κατάσταση θρέψης των ασθενών με την ποιότητα ζωής τους.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN

Η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια νόσος που ανήκει στα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Μπορεί να προσβάλλει το γαστρεντερικό σωλήνα σε όλο του το μήκος προκαλώντας φλεγμονή που εκτείνεται σε όλες τις στιβάδες του εντερικού τοιχώματος. Η νόσος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο, συνήθως στον τελικό ειλεό στο 80% των ασθενών, ενώ στο ένα τρίτο αυτών προσβάλλεται μόνο ο ειλεός. Σχεδόν στους μισούς ασθενείς με νόσο του Crohn υπάρχει προσβολή στον ειλεό και στο παχύ έντερο, ενώ στο 20% των ασθενών η νόσος περιορίζεται αποκλειστικά στο παχύ έντερο.

#### 1.1 Επιδημιολογία- Αιτιολογία- Παθογένεια

Η επίπτωση της νόσου του Crohn είναι 3-6 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού και ο επιπολασμός της, δηλαδή ο συνολικός αριθμός των ατόμων που πάσχουν σε μια δεδομένη στιγμή, είναι 50 ανά 100.000 κατοίκους. Η νόσος προσβάλλει συνήθως νέα άτομα, ηλικίας μεταξύ 15 και 40 ετών και είναι ίδια η επίπτωση της σε άνδρες και γυναίκες.<sup>(1)</sup>

Παρά τη συνεχή ιατρική έρευνα, η αιτία που προκαλεί τη νόσο του Crohn παραμένει άγνωστη και γι' αυτό δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία μέχρι σήμερα. Θεωρείται ότι η νόσος οφείλεται σε αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων με μεγαλύτερη επίπτωση στις ανεπτυγμένες χώρες.<sup>(2,3)</sup> Η επικρατέστερη υπόθεση είναι ότι η νόσος εμφανίζεται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα τα οποία αναπτύσσουν δυσανοχή στο μικροβίωμα του εντέρου τους (δυσβίωση) και οδηγούνται στη χρόνια φλεγμονή ως αποτέλεσμα πυροδότησης από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο του Crohn, η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο, τροποποιώντας το μικροβίωμα του εντέρου, επάγοντας επιγενετικές αλλαγές και συνεπώς θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό εργαλείο για τη βελτίωση της πορείας της νόσου.

#### 1.2. Κλινική εικόνα- Συμπτώματα

Κατά την εισβολή της νόσου η συμπτωματολογία ποικίλλει και εξαρτάται από την εντόπιση της προσβολής, τη συμπεριφορά και τη βαρύτητα της νόσου καθώς και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις που μπορεί να τη συνοδεύουν.

Τα συμπτώματα της νόσου του Crohn είναι ετερογενή, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν διαρροϊκές κενώσεις διάρκειας μεγαλύτερης των 6 εβδομάδων, κοιλιακό άλγος ή/και απώλεια βάρους. Τα παραπάνω συμπτώματα εγείρουν την υποψία της νόσου του Crohn, ιδιαίτερα σε νεαρούς ασθενείς. Επιπλέον, συστηματικά συμπτώματα κακουχίας, ανορεξίας ή πυρετού είναι συνήθη.

Πιο συγκεκριμένα, η χρόνια διάρροια αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα παρουσίασης της νόσου, με τη διάρκεια πάνω από 6 εβδομάδες να τη διαφοροποιεί από την αυτοπεριοριζόμενη λοιμώδη διάρροια.<sup>(4)</sup> Αίμα ή/και βλέννη στα κόπρανα μπορεί να συναντάται στο 40-50% των ασθενών με κολίτιδα Crohn.<sup>(5)</sup> Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζονται με εξωεντερικές εκδηλώσεις πριν την εμφάνιση γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Συχνότερη είναι η συμμετοχή του μυοσκελετικού συστήματος με προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων και του αξονικού σκελετού. Περιτρωκτικά συρίγγια εμφανίζει το 10% των ασθενών κατά τη διάγνωση.<sup>(6)</sup>



### 1.3 Διάγνωση

Δεν υπάρχει gold standard εξέταση για τη διάγνωση της νόσου του Crohn. Η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εκτίμηση σε συνδυασμό με ενδοσκοπικά, ιστολογικά και βιοχημικά ευρήματα.

#### Ενδοσκοπικά ευρήματα

Η κολονοσκόπηση με επισκόπηση του ειλεού και λήψη ιστοτεμαχίων για παθολογοανατομική εξέταση αποτελεί εξέταση πρώτης γραμμής για τη διάγνωση της νόσου του Crohn. Χαρακτηριστική ενδοσκοπική εικόνα της νόσου του Crohn είναι η ασυνεχής προσβολή του εντέρου με τα προσβεβλημένα τμήματα να εναλλάσσονται με υγιή τμήματα του εντέρου. Ανάλογα με τη βαρύτητα της φλεγμονής, ο βλεννογόνος δύναται να εμφανιστεί ερυθρός και οιδηματώδης με διαφόρου μεγέθους και μορφής έλκη, αφθώδη, επιπολής ή εν τω βάθει, επιμήκη και ο βλεννογόνος μπορεί να παρουσιάζει εικόνα «πλακώστρωτου». Οι βλάβες αυτές προσβάλουν ολόκληρο το πάχος του εντέρου και μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλοκές όπως απόφραξη και/ή διάτρηση του εντερικού τοιχώματος ή συρίγγια.

#### Απεικονιστικές εξετάσεις

Η νόσος του Crohn μπορεί να προσβάλλει τον ειλέο που να μην είναι προσβάσιμος με ενδοσκόπιο ή ακόμη πιο εγγύς τμήματα του λεπτού εντέρου. Επομένως, η ειλεοκολονοσκόπηση θα πρέπει να συνδυαστεί με τεχνικές απεικόνισης για τη διάγνωση, αλλά και τον καθορισμό της εντόπισης και της έκτασης της νόσου του Crohn.

Η CT και η MRI αποτελούν τις ιδανικές απεικονιστικές εξετάσεις για την εκτίμηση φλεγμονής του λεπτού εντέρου και τον εντοπισμό σημείων διατρηάινουσας νόσου.

Το Υπερηχογράφημα κοιλίας αποτελεί μια ασφαλή, χωρίς ιονίζουσα ακτινοβολία τεχνική απεικόνισης που μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα της νόσου, ιδιαίτερα όταν αυτή περιορίζεται στον ειλέο. Παρόλα αυτά, μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη η απεικόνιση των εν τω βάθει τμημάτων του εντέρου, και να ποικίλουν οι γνώμες μεταξύ των απεικονιστών στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η ενδοσκόπηση με κάψουλα λεπτού εντέρου (SBCE) θα πρέπει να χρησιμοποιείται, μόνο όταν είναι αρνητικές οι εξετάσεις με ειλεοκολονοσκόπηση και ο απεικονιστικός έλεγχος, αλλά υπάρχει έντονη κλινική υποψία για νόσο του Crohn. Πρόκειται, για ένα αποτελεσματικό διαγνωστικό εργαλείο για τη νόσο του Crohn του λεπτού εντέρου, αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιείται όταν ο ασθενής έχει αποφράξεις, στενώσεις ή συρίγγια, εμφυτευμένες ηλεκτροϊατρικές συσκευές (π.χ. βηματοδότες) ή δυσκολίες κατάποσης.

#### Εργαστηριακά ευρήματα

Η αναιμία και η θρομβοκυττάρωση αντιπροσωπεύουν τις πιο συχνές ενδείξεις στη γενική αίματος, που σχετίζονται με τη νόσο του Crohn. Η CRP (C-Reactive Protein) και η TKE (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών) δείχνουν αν υπάρχει φλεγμονή. Η CRP ευρέως σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου, ενώ η TKE είναι λιγότερο ακριβής. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων σχετίζεται με εντερική φλεγμονή όμως χρησιμοποιείται κυρίως ως προγνωστικός δείκτης υποτροπής της νόσου του Crohn και σπανίως

ως εργαλείο διάγνωσης. Καμία από τις πιο πάνω εξετάσεις, όμως, δεν είναι αρκετά εξειδικευμένη για να οδηγήσει στη διάγνωση της νόσου του Crohn.

#### 1.4. Δραστηριότητα της νόσου

Για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου χρησιμοποιείται το CDAI <sup>(7)</sup> (Crohn's Disease Activity Index) που αναπτύχθηκε τη δεκαετία του '70 και η τελική του μορφή στηρίζεται στην αξιολόγηση 8 παραμέτρων όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ
Αριθμός διαρροϊκών κενώσεων	X2	Άθροισμα αριθμού κενώσεων τις τελευταίες 7 ημέρες
Ένταση κοιλιακού άλγους (0: καθόλου, 1: ήπιο, 2: μέτριο, 3: σοβαρό)	X5	Άθροισμα μέγιστης έντασης κοιλιακού άλγους τις τελευταίες 7 ημέρες
Γενική κατάσταση (0: καλή, 1: ήπια, 2: μέτρια, 3: κακή, 4: κρίσιμη)	X7	Άθροισμα σκορ της γενικής κατάστασης τις τελευταίες 7 ημέρες.
Αριθμός εξωεντερικών εκδηλώσεων	X20	Εκδηλώσεις: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρθρίτιδα, αρθραλγία</li> <li>• Επισκληρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα</li> <li>• Οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, αφθώδης στοματίτιδα</li> <li>• Περιπρωκτική νόσος</li> <li>• Άλλα συρρίγγια</li> <li>• Πυρετός &gt;37,5 °C τις τελευταίες 7 ημέρες</li> </ul>
Πτώση αιματοκρίτη	X6	Διαφορά ιδανικού αιματοκρίτη ( άνδρες:47%, γυναίκες: 42%) από πραγματικό αιματοκρίτη
Ελάττωση σωματικού βάρους	X1	Εκατοστιαίο ποσοστό από το ιδανικό σωματικό βάρος

Πίνακας 1.

Με σκόρ CDAI <150 θεωρείται ότι η νόσος βρίσκεται σε ύφεση, ενώ με CDAI σκορ >220 θεωρείται ότι ο ασθενής έχει ενεργή νόσο του Crohn.

#### 1.5. Πορεία της νόσου

Η τυπική πορεία της νόσου του Crohn, με εντόπιση στο λεπτό ή στο παχύ έντερο, χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποτροπών με μεσοδιαστήματα υφέσεων διαφορετικής διάρκειας, ενώ το 10-20% των ασθενών παραμένουν σε μακροχρόνια ύφεση μετά το πρώτο επεισόδιο της νόσου. Η νόσος ταξινομείται σε ήπια, μέτρια ή σοβαρή με τρόπο που φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
150<CDAI≤220	220<CDAI≤450	CDAI>450
Ασθενείς περιπατητικοί, χωρίς δυσχέρεια σίτισης, με απώλεια βάρους<10%	Ασθενείς με διαλείποντα επεισόδια εμέτων ή απώλεια βάρους>10%. Αναποτελεσματική θεραπεία ήπιας νόσου ή ευαίσθητη μάζα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Παθολογικά αυξημένη CRP	Καχεξία ( $\Delta\text{ΜΣ}<18 \text{ kg/m}^2$ ) ή στοιχεία απόφραξης ή αποστήματος. Εμμένουσα συμπτωματολογία παρά τη θεραπεία. Παθολογικά αυξημένη CRP
Δεν υπάρχουν σημάδια απόφραξης, πυρετού, αφυδάτωσης, κοιλιακής μάζας ή ευαισθησίας. CRP συνήθως οριακά αυξημένη πάνω από το μέγιστο φυσιολογικό όριο		

Πίνακας 2.

### Ενεργή νόσος

Ενεργή νόσος του Crohn θεωρείται αυτή στην οποία οι ασθενείς παρουσιάζουν σκορ CDAI >220 <sup>(1,7)</sup>.

### Ύφεση

Το κριτήριο που χρησιμοποιείται στην πλειοψηφία των κλινικών δοκιμών για την επιλογή ασθενών με νόσο του Crohn σε ύφεση είναι σκορ CDAI<150 <sup>(4)</sup>. Η εκτίμηση μόνο του CDAI ως δείκτη δραστηριότητας της νόσου ενέχει περιορισμούς ως προς τον καθορισμό της ύφεσης <sup>(8,9)</sup>, γι' αυτό θεωρείται απαραίτητο να συνεκτιμώνται και άλλα δεδομένα όπως CRP<10 mg/l, ενδοσκοπικά, απεικονιστικά ακόμη και ιστολογικά ευρήματα για την τεκμηρίωση της ύφεσης.

### Ανταπόκριση

Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίζεται ως διαφορά στο σκορ CDAI  $\geq 100$  <sup>(10)</sup>.

### Υποτροπή

Ο όρος υποτροπή χρησιμοποιείται για να περιγράψει έξαρση των συμπτωμάτων σε ασθενή με εγκατεστημένη νόσο του Crohn ο οποίος βρισκόταν σε ύφεση είτε αυτόματη είτε μετά από φαρμακευτική αγωγή. Για τον ορισμό της υποτροπής απαιτείται σκορ CDAI>150 με αύξηση του σκορ κατά 70 μονάδες <sup>(4)</sup>. Επιπλέον, για την επιβεβαίωση της υποτροπής θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εργαστηριακοί παράμετροι, απεικονιστικά και ενδοσκοπικά ευρήματα. Πρώιμη θεωρείται η υποτροπή όταν εμφανίζεται σε χρονικό διάστημα < 3 μήνες από τη επίτευξη ύφεσης. Οι υποτροπές μπορεί να είναι σπάνιες ( $\leq 1/\text{έτος}$ ), συχνές ( $\geq 2/\text{έτος}$ ) ή συνεχείς (εμμένουσα συμπτωματολογία ενεργής νόσου του Crohn χωρίς περίοδο ύφεσης).

### Νόσος ανθεκτική στα στεροειδή

Ως νόσος ανθεκτική στα στεροειδή θεωρείται αυτή που παραμένει ενεργή παρά τη χορήγηση πρεδνιζόνης έως 1mg/kg/ημέρα, για 4 εβδομάδες.

### Νόσος εξαρτώμενη από τα στεροειδή

Νόσο εξαρτώμενη από τα στεροειδή έχουν οι ασθενείς που:

- Αδυνατούν να ελαττώσουν τα στεροειδή που λαμβάνουν σε <10 mg πρεδνιζόνης/ημέρα ή σε < 3 mg βουδεσονίδης /ημέρα μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη χορήγησης της αγωγής ή
- Εμφανίζουν υποτροπή μέσα σε 3 μήνες από τη διακοπή χορήγησης στεροειδών.

Ο ορισμός της εξάρτησης από τα στεροειδή προϋποθέτει ότι η συνολική διάρκεια χορήγησης τους δεν υπερβαίνει τους 3 μήνες.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Η νόσος του Crohn σχετίζεται με κακή θρέψη σε ποσοστό 20-85%, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενεργή νόσο<sup>(11-14)</sup>. Τα διατροφικά προβλήματα των ασθενών με νόσο του Crohn μπορούν να διαιρεθούν σε αυτά που περιλαμβάνουν τα μακροθρεπτικά συστατικά (ενέργεια και πρόσληψη πρωτεϊνών) και σε αυτά των μικροθρεπτικών συστατικών (βιταμίνες, ιχνοστοιχεία). Ενώ η πρωτεΐνο-θερμιδική δυσθρεψία πρωτίτως αφορά ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο, οι ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών μπορούν να εμφανιστούν σε σχετικά ήπια νόσο ή ακόμα και σε ύφεση. Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η υποθρεψία συνδέεται με αρνητικές επιπτώσεις στην έκβαση της νόσου<sup>(12,15)</sup>.

#### 2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν τη διατροφική κατάσταση

Η αιτιολογία της υποθρεψίας σε ασθενείς με νόσο του Crohn είναι πολυπαραγοντική και η διατροφική κατάσταση είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων παθοφυσιολογικών διεργασιών<sup>(16-18)</sup>. Πιο συγκεκριμένα οι παρακάτω καταστάσεις<sup>(11)</sup> φαίνεται να συνδέονται με κακή θρέψη σε αυτή την κατηγορία ασθενών:

- Ελαττωμένη λήψη τροφής εξαιτίας ανορεξίας ή φόβου ότι η σίτιση θα επιδεινώσει τη συμπτωματολογία
- Ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, διάρροια
- Περιοριστικές δίαιτες
- Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμακευτικής αγωγής,
- Στοματικά αφθώδη έλκη
- Πρωτεϊνικές απώλειες από φλεγμονές ή έλκη του εντερικού βλεννογόνου
- Επίδραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών στο μεταβολισμό λιπιδίων, πρωτεϊνών και υδατανθράκων<sup>(19)</sup>
- Χειρουργικές εκτομές
- Βακτηριακή υπερανάπτυξη
- Αυξημένες ανάγκες σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία
- Δυσασπορρόφηση
- Απώλεια αίματος

Ένας από τους σημαντικότερους και σχετικά υποεκτιμημένους μηχανισμούς κακής θρέψης είναι η ελαττωμένη λήψη τροφής και ιδιαίτερα η αποφυγή ειδικών ομάδων τροφίμων. Αυτό μπορεί εύκολα να ερμηνευθεί όταν υπάρχει ενεργή νόσος, εξαιτίας της ανορεξίας (δευτεροπαθής λόγω φλεγμονωδών κυτταροκινών: ιντερλευκίνη (IL)-1, IL-6 και TNF-α) καθώς και της προσπάθειας των ασθενών να ελαχιστοποιήσουν τη συμπτωματολογία του κοιλιακού άλγους και της διάρροιας που επιδεινώνεται με τα μεγάλα λιπαρά γεύματα και τις δίαιτες που καταλείπουν αυξημένο εντερικό υπόλειμμα. Παρ' όλα αυτά έχει φανεί ότι και οι ασθενείς σε ύφεση επιλέγουν συχνά περιοριστικές δίαιτες αποκλείοντας βασικές ομάδες τροφίμων, με  $\approx 1/3$  αυτών να αποφεύγει τις φυτικές ίνες,  $\approx 1/3$  να αποφεύγει τα γαλακτοκομικά προϊόντα και το 18% να αποφεύγει εντελώς τα λαχανικά<sup>(20)</sup>.

Δύο άλλα σημαντικά αίτια υποθρεψίας είναι οι εντερικές απώλειες θρεπτικών συστατικών και η δυσασπορρόφηση. Η χρόνια διάρροια και οι διαρροές από τα συρίγγια μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες απώλειες ψευδαργύρου, ασβεστίου και καλίου<sup>(21)</sup>, ενώ η ανεπάρκεια σιδήρου είναι συχνότερη όταν υπάρχει γαστρεντερική αιμορραγία<sup>(22)</sup>. Η δυσασπορρόφηση στη νόσο του Crohn εμφανίζεται εξαιτίας φλεγμονής ή εκτομής του λεπτού εντέρου. Συγκεκριμένα, η νόσος του τελικού

ειλεού ή/και η εκτομή >40-60 cm μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια βιταμίνης B12 καθώς και σε απώλεια χολικών αλάτων οδηγώντας σε διαταραχή απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών <sup>(23)</sup>

## 2.2 Μέθοδοι διατροφικής αξιολόγησης

Δεν υπάρχει ένας μόνο δείκτης ικανός να δείξει ποια είναι η διατροφική κατάσταση ενός ατόμου. Η διατροφική εκτίμηση περιλαμβάνει διατροφικό ιστορικό, φυσική εξέταση, ανθρωπομετρικά στοιχεία και βιοχημικούς δείκτες. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί ερωτηματολόγια τα οποία εντοπίζουν ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας.

### 2.2.1 Ερωτηματολόγια αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης

Έχουν αναπτυχθεί διάφορα εργαλεία εκτίμησης της κατάστασης θρέψης και του κινδύνου εμφάνισης υποθρεψίας σε χρονίως πάσχοντες. Ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι το Subjective Global Assessment (SGA) το οποίο αρχικά αναπτύχθηκε για ογκολογικούς ασθενείς, αλλά είναι χρήσιμο και σε ασθενείς με νόσο του Crohn, το NRI (Nutritional Risk Index), το NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), το MNA (Mini Nutritional Assessment) και άλλα. Όλα τα παραπάνω εργαλεία είναι εξαιρετικά χρήσιμα καθώς εντοπίζουν τους ασθενείς που κινδυνεύουν με εμφάνιση υποθρεψίας και τους παρέχεται η κατάλληλη διατροφική υποστήριξη.

### 2.2.2. Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Στα ανθρωπομετρικά στοιχεία περιλαμβάνονται το ύψος, το βάρος και η εκτίμηση του Δείκτη μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Βέβαια, μία μόνο μέτρηση του σωματικού βάρους δε μπορεί να παρέχει ασφαλές συμπέρασμα για την κατάσταση θρέψης, καθώς είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί η ύπαρξη αλλαγής στο βάρος, το χρονικό διάστημα μέσα στο οποίο έγινε αυτή και αν η αλλαγή ήταν ακούσια. Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι ένας ασθενής με ΔΜΣ εντός φυσιολογικών ορίων δεν έχει απαραίτητα καλή θρέψη. Άλλοι δείκτες εκτίμησης κατάστασης θρέψης που χρησιμοποιούνται είναι η μέτρηση δερματικών πτυχών με στόχο τον υπολογισμό του λιπώδους ιστού και η μέτρηση της περιμέτρου του βραχίονα, ως ένδειξη της μυϊκής μάζας. Επίσης η βιοηλεκτρική εμπεδισή αποτελεί μία ακόμη μέθοδο εκτίμησης της σύστασης σώματος.

### 2.2.3 Βιοχημικοί δείκτες

Βιοχημικοί δείκτες ενδεικτικοί της κατάστασης θρέψης είναι η γενική αίματος, τα ολικά λευκώματα ορού, η αλβουμίνη ορού, η φερριτίνη, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια ορού. Επιπλέον, είναι σημαντικό να εκτιμηθεί η ύπαρξη ελλειμμάτων σε ιχνοστοιχεία όπως ψευδάργυρος, ασβέστιο, σίδηρος καθώς και η επάρκεια των ασθενών σε υδατοδιαλυτές και λιποδιαλυτές βιταμίνες.

## 2.3. Κατάσταση θρέψης και κίνδυνος εμφάνισης υποθρεψίας

Οι ασθενείς με νόσο του Crohn και ιδιαίτερα αυτοί που έχουν ενεργή νόσο βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας και παρουσιάζουν επηρεασμένη κατάσταση θρέψης. Στη μελέτη των Mijac et al. <sup>(24)</sup> συμμετείχαν ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ) σε ενεργή φάση, καθώς και υγιείς εθελοντές ως ομάδα ελέγχου, με στόχο την εκτίμηση της κατάστασης

θρέψης των ασθενών σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Για την εκτίμηση της κατάστασης θρέψης χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ανθρωπομετρικοί παράμετροι: η ακούσια απώλεια βάρους, ο ΔΜΣ, η μέτρηση του πάχους δερματικής πτυχής τρικεφάλου, δικεφάλου, υποωμοπλατιαίας περιοχής και υπερλαγόνιας πτυχής. Επιπλέον, η διατροφική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε και με μέτρηση βιοχημικών δεικτών όπως η γενική εξέταση αίματος, η αλβουμίνη ορού, η ολική πρωτεΐνη, η προ-αλβουμίνη, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, ο σίδηρος, η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού, η τρανσφερρίνη και η φερριτίνη. Ως προς την ακούσια απώλεια βάρους οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε αυτούς με καλή θρέψη: απώλεια βάρους <5% (τους τελευταίους 6 μήνες), σε μέτρια υποθρεπτικούς: ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ καλής θρέψης και σοβαρής υποθρεψίας και σε σοβαρά υποθρεπτικούς με απώλεια βάρους >10% (τους τελευταίους 6 μήνες); απώλεια βάρους >5% (σε 3 μήνες) και απώλεια βάρους >7,5% (σε 90 ημέρες). Ακόμη, οι ασθενείς θεωρούνταν ήπια υποθρεπτικοί εάν ο ΔΜΣ ήταν < 18,5 και οι μετρήσεις δερματικών πτυχών βρίσκονταν κάτω από τη 15η εκατοστιαία θέση. Με ΔΜΣ<17,5 και μετρήσεις δερματικών πτυχών <10η εκατοστιαία θέση οι ασθενείς κατατάσσονταν σε μετρίως υποθρεπτικοί και με ΔΜΣ<16 και μετρήσεις δερματικών πτυχών <5η εκατοστιαία θέση οι ασθενείς θεωρούνταν σοβαρά υποθρεπτικοί. Αξιολογώντας τις διάφορες παραμέτρους εκτίμησης της κατάστασης θρέψης προκύπτει ότι σε ασθενείς με ενεργή νόσο η επίπτωση της υποθρεψίας κυμαίνεται από 25%-69,7%, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με νόσο του Crohn και αυτών με ελκώδη κολίτιδα ενώ η επίπτωση της σοβαρής υποθρεψίας είναι μεταξύ 1,3% -31,6%. Φαίνεται ότι από όλες τις παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης ο ΔΜΣ και η αλβουμίνη ορού έχουν τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι η ομάδα των ασθενών είχε σημαντικά χαμηλότερες τιμές σιδήρου, σιδηροδεσμευτικής ικανότητας του ορού, φερριτίνης, αλβουμίνης, προ-αλβουμίνης, τρανσφερρίνης, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Οι Filippi et al. <sup>(25)</sup> χρησιμοποίησαν το NRI (Nutritional Risk Index), ένα εργαλείο διαλογής ασθενών με κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας, σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε ύφεση (CDAI<150). Το NRI υπολογίστηκε με τον ακόλουθο τύπο:  $NRI = 1,519 * \text{αλβουμίνη ορού (g/l)} + 41,7 * \text{παρόν σωματικό βάρος/σύνθητες σωματικό βάρος}$ . Ασθενείς με  $NRI > 97,5$  θεωρείται ότι δεν είναι υποθρεπτικοί, ασθενείς με  $NRI$  μεταξύ 83,5 και 97,5 θεωρούνται μετρίως υποθρεπτικοί και ασθενείς με  $NRI < 83,5$  θεωρούνται σοβαρά υποθρεπτικοί. Διαπιστώθηκε ότι σχεδόν 1 στους 3 ασθενείς με νόσο του Crohn σε ύφεση βρίσκεται σε κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας. Πιο συγκεκριμένα το 24% των ασθενών παρουσιάζουν μέτριο κίνδυνο, ενώ το 6% σοβαρό κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας.

Οι Reimund et al. <sup>(19)</sup> σύγκριναν τη διατροφική κατάσταση ασθενών με νόσο του Crohn με αυτή υγιών ενηλίκων χρησιμοποιώντας ανθρωπομετρικές παραμέτρους (σωματικό βάρος, ΔΜΣ, πτυχή τρικεφάλου, μέση περίμετρος βραχίονα) καθώς και βιοχημικούς δείκτες [αλβουμίνη ορού, τρανσθυρετίνη και πρωτεΐνη δεσμευτική της ρετινόλης (Retinol Binding Protein-RBP)]. Τόσο το Σωματικό Βάρος όσο και ο ΔΜΣ, η πτυχή τρικεφάλου και η μέση περίμετρος βραχίονα ήταν σημαντικά ελαττωμένες στην ομάδα των ασθενών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι το 45% των ασθενών είχαν δύο τουλάχιστον παραμέτρους από τις τρεις : σωματικό βάρος, μέση περίμετρος βραχίονα και πτυχή τρικεφάλου κάτω από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση των φυσιολογικών τιμών για την ηλικία και το φύλο και θεωρήθηκαν υποθρεπτικοί σύμφωνα με τους Jeejeebhoy και Ostro <sup>(26)</sup>. Αξίζει επιπλέον να σημειωθεί ότι όλοι οι βιοχημικοί δείκτες που μετρήθηκαν ήταν ελαττωμένοι στους ασθενείς με νόσο του Crohn. Στην παρούσα μελέτη οι ερευνητές επιχείρησαν να συσχετίσουν τη χρόνια φλεγμονή στην οποία βρίσκονται οι ασθενείς με νόσο του Crohn με την κακή θρέψη που παρουσιάζουν. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλότερη δραστηριότητα νόσου παρουσίαζαν περισσότερο επηρεασμένη κατάσταση θρέψης και είχαν αυξημένες στην κυκλοφορία τις παρακάτω φλεγμονώδεις κυτταροκίνες: TNF-a, IL-1β και IL-6. Διαπιστώθηκε μάλιστα ότι ιδιαίτερα ο TNF-a σχετίζεται με τη στροφή της χρήσης των αμινοξέων από

τη σύνθεση δομικών πρωτεϊνών προς τη σύνθεση φλεγμονωδών πρωτεϊνών – κυτταροκινών και κατά συνέπεια αποτελεί σημαντικό αίτιο υποθρεψίας.

Οι Valentini et al.<sup>(27)</sup> μελέτησαν ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση ως προς τη διατροφική τους κατάσταση, τον κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας καθώς και τη μυϊκή τους ισχύ, σε σύγκριση με μία ομάδα ελέγχου που αποτελούνταν από υγιείς ενήλικες. Στην ομάδα των ασθενών με νόσο του Crohn η ύφεση ορίστηκε ως σκορ CDAI<150. Παρατηρήθηκε ότι το 23,7% των ασθενών με νόσο του Crohn σε ύφεση εμφάνιζαν σημεία κακής θρέψης σύμφωνα με το ΔΜΣ, την αλβουμίνη ορού και το SGA. Μία ακόμη ενδιαφέρουσα παρατήρηση αποτελεί ότι σε σημαντικό αριθμό ασθενών που εμφανίζονταν με καλή θρέψη, δηλαδή με φυσιολογικές τιμές αλβουμίνης, ολικής πρωτεΐνης, ψευδαργύρου και φυλλικού οξέος παρουσιάζονταν ελλείμματα σε σελήνιο, μαγνήσιο και βιταμίνη B12. Η μυϊκή ισχύς εκτιμήθηκε με τη μέτρηση της δύναμης χειρολαβής (handgrip strength) και προέκυψε ότι η δύναμη χειρολαβής ήταν σημαντικά ελαττωμένη στους ασθενείς με νόσο του Crohn ασχέτως της κατάστασης θρέψης τους. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι το screening για εντοπισμό υποθρεψίας αδυνατεί να εντοπίσει την επηρεασμένη μυϊκή ισχύ καθώς και τα ελλείμματα μικροθρεπτικών συστατικών που παρουσιάζουν οι ασθενείς με νόσο του Crohn σε ύφεση.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω αποτελέσματα έρχεται η έρευνα των Vagianos et al.<sup>(28)</sup> οι οποίοι μελετώντας ασθενείς με ΙΦΝΕ διαπίστωσαν ότι τόσο στους ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση όσο και σε αυτούς που έχουν ενεργή νόσο ο ΔΜΣ βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων. Συγκεκριμένα ο μέσος ΔΜΣ των ασθενών με νόσο του Crohn ήταν 24,1 kg/m<sup>2</sup>. Ακόμη παρατηρήθηκε ότι η δερματική πτυχή τρικεφάλου για τους ασθενείς με νόσο του Crohn ήταν μεταξύ 10<sup>ης</sup> και 25<sup>ης</sup> εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία και το φύλο των ασθενών και σίγουρα εντός φυσιολογικών ορίων, αν και κοντά στα κατώτερο φυσιολογικό όριο(5%).

#### 2.4. Αλλαγές στη σύσταση σώματος

Άλιπη Μάζα Σώματος (ΑΜΣ): Τυπικά η ΑΜΣ είναι χαμηλότερη στους ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Στη μελέτη των Bryant et al. διαπιστώθηκε ότι το 21% των ενήλικων ασθενών με ΙΦΝΕ έχει ελαττωμένη ΑΜΣ<sup>(29)</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μία συστηματική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε ενήλικες ασθενείς με ΙΦΝΕ έως το έτος 2013<sup>(30)</sup> από τους οποίους το 28% που έπασχαν από νόσο του Crohn είχαν χαμηλότερη ΑΜΣ σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Παρ' όλα αυτά η μελέτη των Fillippi et al. έδειξε ότι η ΑΜΣ σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε ύφεση δεν παρουσίαζε διαφοροποίηση σε σχέση με τους υγιείς ενήλικες<sup>(25)</sup>. Δεν ανευρέθηκε κάποιου είδους συσχέτιση μεταξύ της ΑΜΣ και της δραστηριότητας, της έκτασης και της διάρκειας της νόσου.

Λιπώδης Ιστός: Στη συστηματική ανασκόπηση των Bryant et al. ο λιπώδης ιστός στο 66% των ασθενών με νόσο του Crohn δε φαινόταν να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ στο 31 % των ασθενών εμφανίζονταν ελαττωμένος<sup>(30)</sup>. Σε μία άλλη μελέτη όπου αναλύθηκε η σύσταση σώματος ασθενών με νόσο του Crohn σε ύφεση, παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερη λιπώδης μάζα στην ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου<sup>(25)</sup>. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Valentini et al. στη μελέτη των οποίων, οι υποθρεπτικοί ασθενείς με νόσο του Crohn σε ύφεση είχαν ελαττωμένο λιπώδη ιστό συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου<sup>(27)</sup>. Η κατανομή του λίπους και συγκεκριμένα αυτού που εντοπίζεται γύρω από τις εντερικές έλικες θεωρείται παθογνομονική για τις ΙΦΝΕ, ενώ παράλληλα φαίνεται να αποτελεί και παθογενετικό παράγοντα στην εκδήλωση αυτών των νοσημάτων<sup>(31)</sup>. Αποτελεί τυπικό εύρημα στη νόσο του Crohn λιπώδης ιστός να περιβάλλει πάνω από το 50% της περιφέρειας του εντέρου<sup>(32)</sup>. Επιπλέον, θεωρείται ότι προφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές αδιποκίνες που εκκρίνονται από αυτόν το λιπώδη ιστό παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της νόσου<sup>(33)</sup>.



Οστική Μάζα: Η οστεοπενία και η οστεοπόρωση είναι συνήθεις επιπλοκές των ΙΦΝΕ επηρεάζοντας σχεδόν έναν στους δύο ασθενείς<sup>(34)</sup>. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι το 56,41% των ασθενών με νόσο του Crohn παρουσίαζαν οστεοπενία και το 15,38% οστεοπόρωση<sup>(35)</sup>. Η οστική μάζα καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της δραστηριότητας των οστεοβλαστών, που παράγουν οστό, και των οστεοκλαστών που απορροφούν οστό. Η ισορροπία αυτή ρυθμίζεται από πολύπλοκα σηματοδοτικά μονοπάτια που περιλαμβάνουν την παραθορμόνη (PTH), τη βιταμίνη D, την αυξητική ορμόνη και την καλσιτονίνη. Επιπλέον, μπορεί να επηρεαστεί άμεσα από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες καθώς και από τη μακροχρόνια συστηματική χορήγηση στεροειδών<sup>(36,37)</sup>, όπως συμβαίνει στις ΙΦΝΕ. Επιπλέον, η κακή θρέψη και η δυσαπορρόφηση επηρεάζουν αρνητικά τα επίπεδα της βιταμίνης D και κατά συνέπεια την ομοιόσταση του ασβεστίου.

## 2.5. Κλινικές επιπτώσεις ελλειμμάτων σε βιταμίνες και μικροθρεπτικά συστατικά

Ευρύ φάσμα ελλειμμάτων σε βιταμίνες και μικροθρεπτικά συστατικά παρατηρείται στους ασθενείς με νόσο του Crohn, ιδιαιτέρως σε αυτούς με νόσο λεπτού εντέρου ή/και πολλαπλές εντερεκτομές, με ποικίλης βαρύτητας κλινική σημασία. Φυσιολογικά πάνω από το 95% των βιταμινών και ιχνοστοιχείων της τροφής απορροφώνται στο εγγύς λεπτό έντερο, συνήθως έως τα μέσα της νήστιδας. Εξαιρέση αποτελεί η βιταμίνη B12, η οποία αφού συνδεθεί με τον ενδογενή παράγοντα απορροφάται στον τελικό ειλεό. Επιπλέον ο τελικός ειλεός απορροφά τα χολικά οξέα που είναι απαραίτητα για την απορρόφηση του λίπους και των λιποδιαλυτών βιταμινών (A,D,E,K). Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η επίδραση του ελλείμματος βιταμινών και μικροθρεπτικών συστατικών στην εμφάνιση αναιμίας, οστεοπενίας, θρομβοφιλίας, και διαταραχών επουλωτικής ικανότητας.

### 2.5.1. Αναιμία

Η αναιμία είναι η συχνότερη συστηματική επιπλοκή της νόσου του Crohn, κυρίως σε νοσηλευόμενους ασθενείς και μπορεί να είναι το αποτέλεσμα έλλειψης σιδήρου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12. Επίσης, μπορεί να οφείλεται στη χρόνια φλεγμονή (αναιμία χρόνιας νόσου), ή να αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια της φαρμακευτικής αγωγής.

Σίδηρος: Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση η οποία συμπεριέλαβε δεδομένα από περισσότερα από 2000 άτομα με ΙΦΝΕ, βρέθηκε ότι το 24% είχαν αναιμία με το 57% εξ αυτών να οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου<sup>(37)</sup>. Επιπλέον η μελέτη των Goldenberg et al. έδειξε ότι το 20% των ασθενών με νόσο του Crohn είχε έλλειψη σιδήρου<sup>(38)</sup>. Ο χαμηλός σίδηρος μπορεί να οφείλεται σε χαμηλή πρόσληψη από την τροφή (αποφυγή πράσινων φυλλωδών λαχανικών ή/και χορτοφαγικές δίαιτες), σε χρόνια απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό, σε ελαττωμένη απορρόφηση καθώς και σε επηρεασμό του μεταβολισμού του σε ασθενείς με ενεργή νόσο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η φερριτίνη ορού που χρησιμοποιείται ως δείκτης των αποθηκών σιδήρου του οργανισμού δεν αποτελεί αξιόπιστη εξέταση για τη διάγνωση σιδηροπενικής αναιμίας στους ασθενείς με νόσο του Crohn, καθώς ως πρωτεΐνη οξείας φάσης επηρεάζεται από τη δραστηριότητα της νόσου. Συνεπώς, για την ορθότερη ερμηνεία των εξετάσεων σιδήρου προτείνεται η ταυτόχρονη εκτίμηση του βαθμού της φλεγμονής των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς χωρίς κλινική συμπτωματολογία και με φυσιολογική CRP, τιμές φερριτίνης <30μg/l θεωρούνται συμβατές με σιδηροπενική αναιμία. Αντιθέτως, στους ασθενείς με ενεργό φλεγμονή το κατώτερο φυσιολογικό όριο της φερριτίνης ορού θεωρείται το 100 μg/l<sup>(39)</sup>. Η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση στη σιδηροπενική αναιμία είναι ο αποτελεσματικός έλεγχος της νόσου. Βέβαια, όταν αυτό δεν είναι εφικτό ή δεν αναμένεται να συμβεί άμεσα η προτιμώμενη προσέγγιση είναι η θεραπεία υποκατάστασης με σίδηρο.

Φυλλικό οξύ: Φαίνεται ότι η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος είναι συχνή στη νόσο του Crohn. Στην ανδρομική μελέτη των Yakut et al. <sup>(40)</sup> παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα φυλλικού ορού (<3 ng/ml) στο 28,8% των ασθενών με νόσο του Crohn, ενώ μόλις στο 3% της ομάδας ελέγχου. Παρόμοια ποσοστά παθολογικών επιπέδων φυλλικού οξέος προκύπτουν και από παλαιότερες μελέτες (20%-26%) ενώ, μάλιστα, επηρεάζονται και οι ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση <sup>(41,42)</sup>. Πιθανοί μηχανισμοί ανεπάρκειας φυλλικού είναι η ανεπαρκής πρόσληψη, η δυσαπορρόφηση και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Η ανεπαρκής πρόσληψη είναι πιθανόν το πιο σημαντικό αίτιο όπως υποστηρίζεται από 2 μελέτες που κατέγραψαν τη διατροφή εξωτερικών ασθενών με ΙΦΝΕ και παρατηρήθηκε ανεπαρκής πρόσληψη στο 40%-78% των ασθενών <sup>(25,28)</sup>. Η ενεργή ειλεΐτιδα καθώς και η εκτομή τμήματος του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με νόσο του Crohn αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια φυλλικού, με το μηχανισμό της δυσαπορρόφησης <sup>(40,43)</sup>. Τέλος τόσο η σουλφασαλαζίνη όσο και η μεθοτρεξάτη ευθύνονται για ανεπάρκεια φυλλικού οξέος καθώς αποτελούν αναστολείς της διυδροφυλλικής ρεντουκτάσης και εμποδίζουν την κυτταρική πρόσληψη φυλλικού <sup>(44)</sup>. Συνεπώς συνίσταται η μέτρηση των επιπέδων φυλλικού οξέος στους ασθενείς με νόσο του Crohn και ιδιαιτέρως σε αυτούς που παρουσιάζουν αναιμία. Η θεραπεία υποκατάστασης με φυλλικό σε περίπτωση που υπάρχει έλλειμμα είναι συνήθως επαρκής για να αναπληρώσει τις αποθήκες φυλλικού του οργανισμού σε 2-3 εβδομάδες.

Βιταμίνη B12: Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 επίσης σχετίζεται με αναιμία και παρατηρείται στους ασθενείς με νόσο του Crohn σε ποσοστά 11%-22% <sup>(40,43,45)</sup>. Σε αντίθεση με τις άλλες υδατοδιαλυτές βιταμίνες που απορροφώνται στο εγγύς λεπτό έντερο, η απορρόφηση της βιταμίνης B12 επιτελείται στον τελικό ειλεό. Στην πλειοψηφία των ασθενών με νόσο του Crohn προσβάλλεται ο ειλεός οδηγώντας σε διαταραγμένη απορρόφηση της βιταμίνης B12, είτε λόγω της εμμένουσας φλεγμονής είτε λόγω χειρουργικής εκτομής αυτού εξαιτίας της ανάπτυξης στην περιοχή στενώσεων, ίνωσης και συριγγίων. Συνίσταται η μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης B12 σε όσους ασθενείς με νόσο του Crohn παρουσιάζουν μακροκυτταρική αναιμία ή αναιμία που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση σιδήρου. Επιπλέον τακτικός προσυμπτωματικός έλεγχος προτείνεται σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν ενεργή ειλεϊκή νόσο ή έχουν υποβληθεί σε εκτομή του ειλεού. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με εκτομές τελικού ειλεού >60cm απαιτείται δια βίου θεραπεία υποκατάστασης με βιταμίνη B12 <sup>(46,47)</sup>.

## 2.5.2 Οστική νόσος

Η οστική νόσος, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι μία από τις συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ. Ακολούθως θα εξετασθούν οι διαταραχές στα επίπεδα ασβεστίου, μαγνησίου και βιταμίνης D που παρουσιάζουν οι ασθενείς με νόσο του Crohn και συμβάλλουν στην εμφάνιση οστικής νόσου.

Ασβέστιο: Η εντερική απορρόφηση ασβεστίου κυρίως επιτελείται στο δωδεκαδάκτυλο και στο εγγύς τμήμα της νήστιδας με τους παρακάτω μηχανισμούς: 1) μία παρακυτταρική οδό, που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διατροφική πρόσληψη και συγκέντρωση ασβεστίου στον αυλό, και 2) μία διακυτταρική οδό μέσω διαύλων ασβεστίου, η έκφραση των οποίων εξαρτάται από τη βιταμίνη D. Είναι δύσκολο να μελετηθεί κατά πόσο η έκταση της φλεγμονής του λεπτού εντέρου στους ασθενείς με νόσο του Crohn μπορεί να επηρεάσει άμεσα την απορρόφηση του ασβεστίου, δεδομένου ότι σε μεγάλο βαθμό η απορρόφηση αυτή εξαρτάται από τα επίπεδα της βιταμίνης D, που ανευρίσκονται χαμηλά σε μεγάλη μερίδα των ασθενών. Επιπρόσθετα, η δυσαπορρόφηση ασβεστίου επιδεινώνεται από την ανεπάρκεια μαγνησίου (εξαιτίας της διάρροιας) όπως και από τη χρήση γλυκοκορτικοειδών στα πλαίσια της θεραπείας της νόσου. Ένας ακόμη παράγοντας είναι η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη ασβεστίου στο 80%-86% των ασθενών με ΙΦΝΕ <sup>(25,28)</sup>. Η αποφυγή του γάλακτος και άλλων γαλακτοκομικών προϊόντων είναι ιδιαιτέρως συχνή εξαιτίας των υψηλών ποσοστών δυσανεξίας στη λακτόζη που παρουσιάζουν οι ασθενείς. Θεραπεία υποκατάστασης με ασβέστιο προτείνεται στους

περισσότερους ασθενείς με νόσο Crohn. Βέβαια, η χορήγηση μονοθεραπείας με ασβέστιο δεν είναι επαρκής για την πρόληψη απώλειας της οστικής μάζας, γι' αυτό και θα πρέπει να συνδυάζεται με βιταμίνη D<sup>(48,49)</sup>.

**Βιταμίνη D:** Η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη που προάγει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και αυξάνει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Παράγεται κυρίως από την έκθεση στο ηλιακό φως, ενώ μπορεί να προσληφθεί και μέσω της διατροφής καθώς περιέχεται σε ορισμένα τρόφιμα (εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα και έλαια ψαριών). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υποβιταμίνωσης D σε ποσοστό 22%-70%.<sup>(50-53)</sup> Η απορρόφηση βιταμίνης D που λαμβάνεται μέσω της διατροφής επιτελείται κυρίως στη νήστιδα και απαιτεί την παρουσία χολικών οξέων στον αυλό του εντέρου. Συνεπώς οι ασθενείς με νόσο του Crohn βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D, και ιδιαιτέρως αυτοί με εκτεταμένες εντερεκτομές (200-300cm)<sup>(54,55)</sup>, με στεατόρροια<sup>(56)</sup> και με εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεΐνης<sup>(57)</sup>. Επιπλέον, χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με μακρά διάρκεια νόσου, υψηλότερη δραστηριότητα νόσου (υψηλότερο CDAI σκορ), και υψηλότερη CRP υποδεικνύοντας ότι η φλεγμονή, ακόμα κι αν δεν υπάρχει εμφανής δυσαπορρόφηση, μπορεί να επιδράσει αρνητικά στη βιταμίνη D<sup>(53,58)</sup>. Δεν πρέπει να παραληφθούν και άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως είναι η ελαττωμένη έκθεση στο ηλιακό φως, η αποφυγή τροφίμων εμπλουτισμένα με βιταμίνη D, και η μακροχρόνια έκθεση στα γλυκοκορτικοειδή. Ιδιαίτερως η έκθεση στα γλυκοκορτικοειδή φαίνεται ότι προκαλεί κάποιου βαθμού αντίσταση στη βιταμίνη D, καθώς σε δύο μελέτες φάνηκε ότι η θεραπεία υποκατάστασης με βιταμίνη D σε ίδια δοσολογία παρότι είναι αποτελεσματική στην αύξηση της οστικής πυκνότητας στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, φαίνεται ότι δεν επαρκεί για την πρόληψη της οστικής απώλειας στην κατηγορία αυτών που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή<sup>(48,59)</sup>. Συνστήνεται η παρακολούθηση της πρόσληψης βιταμίνης D στους ασθενείς με νόσο του Crohn, καθώς ανεπαρκής πρόσληψη εμφανίζεται στο 36%-62%, ακόμα και στους ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση<sup>(25)</sup>. Καθώς λίγες τροφές περιέχουν βιταμίνη D, συχνά κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση συμπληρωμάτων ως θεραπεία υποκατάστασης.

**Μαγνήσιο:** Το 50%-60% του μαγνησίου του οργανισμού είναι ενσωματωμένο στον κρύσταλλο υδροξυαπατίτη των οστών και φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στη δραστηριότητα των οστικών κυττάρων. Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την υπομαγνησισαμία με οστεοπόρωση<sup>(60,61)</sup>. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας μαγνησίου σε ποσοστό 13%-88%<sup>(62,63)</sup>. Η ανεπάρκεια πιθανώς οφείλεται σε συνδυασμό ελαττωμένης διατροφικής πρόσληψης<sup>(20)</sup>, απωλειών εξαιτίας χρόνιας διάρροιας ή συριγγίων<sup>(62)</sup>, και δυσαπορρόφηση. Έλεγχος των επιπέδων μαγνησίου προτείνεται να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με σημαντική διάρροια (>300gr/ημέρα) και χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης σε περίπτωση που διαπιστωθεί ανεπάρκεια.

### 2.5.3. Διαταραχές πηκτικότητας

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο τόσο αρτηριακής όσο και φλεβικής θρομβοεμβολής με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η δραστηριότητα της νόσου καθώς οι ασθενείς με ενεργή νόσο παρουσιάζουν 14-πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου συγκρινόμενοι με αυτούς σε ύφεση<sup>(64)</sup>. Φαίνεται συνεπώς ότι η φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υπερπηκτικότητα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ. Εκτός όμως από τη φλεγμονή, η ανεπάρκεια ορισμένων βιταμινών μπορεί να συνεισφέρει στην προθρομβωτική κατάσταση που βρίσκονται οι ασθενείς και πιο συγκεκριμένα, η έλλειψη φυλλικού οξέος και βιταμινών B6 και B12 οδηγούν σε αύξηση της ομοκυστεΐνης ορού η οποία σχετίζεται με υπερπηκτικότητα.

#### 2.5.4. Διαταραχές επουλωτικής ικανότητας

Η διαδικασία της επούλωσης είναι ιδιαίτερος σημαντική στους ασθενείς με νόσο του Crohn και ιδιαίτερα σε αυτούς με συριγγοποιό νόσο ή μετά από χειρουργική επέμβαση. Αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι η κακή θρέψη επιδρά αρνητικά στην επουλωτική διαδικασία ελαττώνοντας τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, την παραγωγή κολλαγόνου και την αγγειογένεση, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης λόγω ελαττωμένης λειτουργικότητας των Τ-κυττάρων και ελαττωμένης φαγοκυτταρικής δραστηριότητας. Τα μικροθρεπτικά συστατικά που είναι πιο σημαντικά στην επούλωση είναι οι βιταμίνες Α και C, και ο ψευδάργυρος.

**Βιταμίνη Α:** Η βιταμίνη Α λειτουργεί ως αυξητικός παράγοντας για τα επιθηλιακά κύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο στην επούλωση, αυξάνοντας την παρουσία μακροφάγων και μονοκυττάρων στο σημείο του τραύματος και πυροδοτώντας την παραγωγή κολλαγόνου από τους ινοβλάστες <sup>(65)</sup>. Σε αρκετές μικρές μελέτες ασθενών με ΙΦΝΕ τα επίπεδα της βιταμίνης Α και του β-καροτενίου βρέθηκαν σημαντικά ελαττωμένα <sup>(28,66,67)</sup>. Παρόλα αυτά απαιτείται αρκετή προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων καθώς η αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης Α μπορεί να είναι αρκετά πολύπλοκη. Τα επίπεδα της βιταμίνης Α του ορού (ρετινόλη) μπορούν να διατηρηθούν σχετικά σταθερά με απελευθέρωση από τις ηπατικές αποθήκες μέχρι να αυτές να εξαντληθούν. Εντούτοις, τα επίπεδα του β-καροτενίου, που αυτά χρησιμοποιήθηκαν στις περισσότερες μελέτες ασθενών με ΙΦΝΕ, μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά, εξαρτώμενα από την πρόσφατη πρόσληψη βιταμίνης Α. Ενώ φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ποσοστό 36%-90% λαμβάνουν λιγότερη από τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης Α <sup>(25,43)</sup>, θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή λόγω του κινδύνου τοξικότητας από υπερβιταμίνωση Α και μόνο σε ασθενείς με σοβαρή συριγγοποιό νόσο ή σε ασθενείς κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

**Βιταμίνη C:** Η βιταμίνη C είναι σημαντική στην επούλωση καθώς υποστηρίζει την αγγειογένεση και ρυθμίζει τη δραστηριότητα των ουδετεροφίλων <sup>(68)</sup>. Ήπια ανεπάρκεια, οριζόμενη ως επίπεδα βιταμίνης C ορού κάτω από τα φυσιολογικά, είναι σχετικά συχνή στους ασθενείς με νόσο του Crohn <sup>(25, 67)</sup> και φαίνεται να μην εξαρτάται από τη δραστηριότητα της νόσου <sup>(28,41)</sup>. Πιθανώς, ο κυριότερος μηχανισμός που οδηγεί σε ανεπάρκεια της βιταμίνης C είναι η χαμηλή διατροφική πρόσληψη <sup>(25,28)</sup>. Θεραπεία υποκατάστασης με χορήγηση βιταμίνης C προτείνεται στους ασθενείς που εμφανίζουν ανεπάρκεια ή/και έχουν αυξημένες ανάγκες για επούλωση είτε συριγγίων είτε κάποιου πρόσφατου χειρουργείου <sup>(68)</sup>.

**Ψευδάργυρος:** Ιδιαίτερος σημαντικός για την επουλωτική διαδικασία είναι ο ψευδάργυρος καθώς ρυθμίζει την ανοσιακή λειτουργία και τη σύνθεση πρωτεϊνών και κολλαγόνου. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου είναι σχετικά συχνή σε ασθενείς με χρόνια διάρροια και δυσαπορρόφηση. Σε κάποιες μελέτες έχουν διαπιστωθεί χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου ορού σε ασθενείς με ΙΦΝΕ <sup>(25,28)</sup>, όμως αυτά τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευθούν καθώς πολύ λίγη ποσότητα ψευδαργύρου κυκλοφορεί στο πλάσμα και συνεπώς η μέτρηση αυτή δε μπορεί να μας δείξει την ποσότητα ψευδαργύρου του οργανισμού. Παλαιότερες έρευνες είχαν δείξει ότι ένα ποσοστό ασθενών με νόσο του Crohn εμφάνιζαν συμπτωματολογία εξαιτίας της έλλειψης ψευδαργύρου (ακροδερματίτιδα, ελαττωμένη γευστική οξύτητα) <sup>(69)</sup>, κάτι που δεν έχει διαπιστωθεί σε πιο πρόσφατες αξιολογήσεις. Θεραπεία υποκατάστασης προτείνεται για τους ασθενείς με χρόνια διάρροια και για τη διευκόλυνση της επούλωσης. Δε θα πρέπει η θεραπεία να υπερβαίνει τις 2-3 εβδομάδες διότι η περίσσεια ψευδαργύρου μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση σιδήρου και χαλκού οδηγώντας σε ανεπάρκεια αυτών των ιχνοστοιχείων <sup>(68)</sup>.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Η διατροφική υποστήριξη των ασθενών με νόσο του Crohn περιλαμβάνει την εντερική ή/και παρεντερική σίτιση με στόχο τη βελτίωση της κατάστασης θρέψης στους ασθενείς που εμφανίζουν υποθρεψία καθώς και τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης σε περίπτωση αναγνώρισης ελλειμμάτων σε μικροθρεπτικά συστατικά και βιταμίνες.

#### 3.1. Παρεντερική διατροφή

Η παρεντερική διατροφή χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Crohn και οδήγησε στην επίτευξη ύφεσης και στην αποφυγή χειρουργικής επέμβασης<sup>(70,71)</sup>. Παρόλα αυτά η ύφεση ήταν συχνά βραχυπρόθεσμη και το ποσοστό των ασθενών που τη διατηρούσε 3 μήνες μετά κυμαινόταν μεταξύ 20% και 79%, ανάλογα με τη διάρκεια της παρεντερικής διατροφής, τον ορισμό της ύφεσης και της υποτροπής, και την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής<sup>(72)</sup>. Επιπλέον, η παρεντερική διατροφή πέτυχε την επούλωση συριγγίων στο 43% -63% των ασθενών, την ελάττωση της δραστηριότητας της νόσου, την πρόσληψη βάρους και την αύξηση της αλβουμίνης ορού<sup>(73,74)</sup>.

Μετά την εισαγωγή της εντερικής διατροφής η οποία φάνηκε να είναι το ίδιο αποτελεσματική με την παρεντερική διατροφή με χαμηλότερο κόστος και πολύ λιγότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η παρεντερική διατροφή έχει πλέον εγκαταλειφθεί και οι ενδείξεις χορήγησης της περιορίζονται σε θεραπεία της βαριάς υποθρεψίας των ασθενών με νόσο του Crohn κατά την προεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο όταν δεν είναι εφικτή η χρησιμοποίηση του εντέρου<sup>(75,76)</sup>.

#### 3.2. Εντερική διατροφή

Η εντερική διατροφή έχει πολύ σημαντικό ρόλο στη διατροφική υποστήριξη των υποθρεπτικών ασθενών με νόσο του Crohn καθώς βελτιώνει τη σύσταση σώματος και την κατάσταση θρέψης, ανεξάρτητα από την εντόπιση της νόσου<sup>(77,78)</sup>. Η εντερική διατροφή δρα με τους παρακάτω μηχανισμούς: ελαττώνει τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, προάγει την επούλωση του επιθηλίου, ελαττώνει τη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος, ελαττώνει το αντιγονικό φορτίο στο έντερο, και πιθανώς τροποποιεί την εντερική χλωρίδα. Όλες αυτές οι δράσεις, οδήγησαν στη χρήση της εντερικής σίτισης ως θεραπεία σε ασθενείς με ενεργή νόσο με στόχο την επαγωγή της ύφεσης, αλλά και τη διατήρηση αυτής με ελαχιστοποίηση των υποτροπών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Αρκετοί παράγοντες υποδεικνύουν ότι η διατροφή των ασθενών με νόσο του Crohn είναι δυνατόν να επηρεάσει τη δραστηριότητα της νόσου. Το ισχυρότερο επιχείρημα που υποστηρίζει αυτή την αλληλεπίδραση είναι η παρατήρηση ότι η αποκλειστική εντερική διατροφή μπορεί να επάγει την ύφεση στους παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργή νόσο σε ποσοστό 50-80%<sup>(79-82)</sup>. Στους ενήλικες τα αποτελέσματα είναι λιγότερο καταληκτικά και η χορήγηση αποκλειστικής εντερικής διατροφής είναι ασυνήθης στις περισσότερες χώρες<sup>(83)</sup>. Επιπλέον, φαίνεται ότι διάφορα συστατικά των τροφίμων μπορούν να επιδράσουν στο έντερο διαταράσσοντας τον επιθηλιακό φραγμό, οδηγώντας σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα, κάτι που σχετίζεται με τη φλεγμονή του εντέρου που παρατηρείται στους ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn. Συνεπώς, η αποφυγή ορισμένων τροφών όπως και η προσθήκη άλλων είναι δυνατό να τροποποιήσει την πορεία της νόσου προς όφελος των ασθενών.

Προς το παρόν, δεν έχουν γίνει συντονισμένες προσπάθειες για την παροχή συγκεκριμένων διατροφικών οδηγιών στους ασθενείς με νόσο του Crohn, και οι υπάρχουσες οδηγίες ακολουθούν την αρχή «Αν σε ενοχλεί, μην το κάνεις». Οι διατροφικές προτάσεις περιλαμβάνουν την αυτό-παρατήρηση των ασθενών και αποφυγή τροφών που επιδεινώνουν τη συμπτωματολογία, την κατανάλωση μικρότερων και συχνότερων γευμάτων, την επαρκή πρόσληψη υγρών, τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών/ ιχνοστοιχείων, την αποφυγή καφεΐνης και αλκοόλ, την ελαχιστοποίηση κατανάλωσης γαλακτοκομικών σε δυσανεξία στη λακτόζη και τον περιορισμό τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες κατά τη διάρκεια των υποτροπών.

#### 4.1. Εντερική διατροφή ως θεραπεία στην ενεργή νόσο του Crohn

##### 4.1.1. Αποκλειστική εντερική διατροφή για επαγωγή ύφεσης σε παιδιά με νόσο του Crohn

Μελέτες στους παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn έχουν δείξει ότι η αποκλειστική εντερική σίτιση είναι εξαιρετικά αποτελεσματική για την επαγωγή της ύφεσης χωρίς να εντοπίζεται διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτής και της θεραπείας με κορτικοστεροειδή<sup>(84)</sup>. Η βελτίωση στην ανάπτυξη όπως και στην κατάσταση θρέψης αποφεύγοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών καθιστούν την αποκλειστική εντερική σίτιση πρώτης γραμμής θεραπεία σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Οι Johnson et al<sup>(80)</sup> εξέτασαν κατά πόσο η χορήγηση μερικής εντερικής σίτισης θα είχε την ίδια αποτελεσματικότητα με την αποκλειστική εντερική διατροφή. Διατηρώντας ίδια τη συνολική διατροφική πρόσληψη τυχαιοποίησαν τους ασθενείς με τρόπο ώστε κάποιοι να σιτιστούν αποκλειστικά με στοιχειακή δίαιτα ενώ οι υπόλοιποι να λάβουν το 50% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης μέσω στοιχειακής δίαιτας. Παρατηρήθηκε αρκετά υψηλότερο ποσοστό ύφεσης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αποκλειστική εντερική διατροφή (42%) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε μερική (15%).

Τόσο οι στοιχειακές όσο και οι φόρμουλες πολυμερών παρουσιάζουν την ίδια αποτελεσματικότητα στα παιδιά με νόσο του Crohn. Επιπλέον, το θεραπευτικό όφελος της αποκλειστικής εντερικής διατροφής δείχνει να είναι ανεξάρτητο από τη σύσταση της (περιεκτικότητα σε λίπος ή πρωτεΐνη) και στηρίζεται ουσιαστικά στον αποκλεισμό της φυσιολογικής δίαιτας<sup>(79-81,85)</sup>. Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η ύφεση δε στηρίζεται στη σύσταση της εντερικής διατροφής αλλά στον αποκλεισμό τροφών που περιλαμβάνονται στη Δυτική διατροφή και πιθανώς ασκούν βλαπτική επίδραση στο έντερο.

#### 4.1.2. Εντερική διατροφή σε ενήλικες με νόσο του Crohn

Στους ενήλικες ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn ανασκοπήσεις και μετά-ανалύσεις έχουν δείξει ότι η εντερική διατροφή υπολείπεται σε σχέση με τα κορτικοστεροειδή ως προς την επαγωγή της ύφεσης<sup>(78,86-88)</sup>. Παρόλα αυτά θα πρέπει να υπενθυμιστεί ότι οι παραπάνω μελέτες στηρίζονται σε μία ανάλυση που ως στόχο έχει τη θεραπεία, και συνεπώς αντανακλούν μικρότερου βαθμού αποδοχή στην εφαρμογή της εντερικής διατροφής ως θεραπευτικής προσέγγισης σε ασθενείς με ενεργή νόσο. Ακόμη, η σύγκριση μεταξύ της εντερικής διατροφής και των κορτικοστεροειδών με μόνη παράμετρο την αποτελεσματικότητα τους είναι ανεπαρκής καθώς αυτές οι δύο θεραπευτικές πρακτικές έχουν εντελώς διαφορετικό προφίλ ασφάλειας. Σε αντίθεση με τα κορτικοστεροειδή, η εντερική διατροφή έχει ελάχιστες άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες και καμία γνωστή μακροπρόθεσμη συνέπεια. Επομένως, θα μπορούσαν και οι ενήλικες ασθενείς να είναι υποψήφιοι για χορήγηση εντερικής διατροφής εάν: (1) υπάρχει ισχυρό ενδεχόμενο να απαιτηθεί μακροχρόνια θεραπεία με στεροειδή, όπως σε εφήβους ή νεαρούς ενήλικες, (2) υπάρχει υψηλός κίνδυνος οστεοπόρωσης, (3) οι ασθενείς είναι ανθεκτικοί στα στεροειδή, (4) όταν οι ασθενείς επιζητούν εναλλακτική θεραπεία.

Εκτός όμως από τους ασθενείς με ενεργή νόσο και οι ασθενείς σε ύφεση μπορούν να ωφεληθούν από την εντερική διατροφή καθώς έχει βρεθεί ότι βοηθά στη διατήρησή της ενώ παράλληλα ελαττώνεται και η ανάγκη για λήψη στεροειδών. Όταν επιχειρείται αυτή η στρατηγική, το 35%-50% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης των ασθενών παρέχεται μέσω σκευασμάτων εντερικής διατροφής και το υπόλοιπο ποσοστό καλύπτεται από ελεύθερη διαίτα. Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση συμπληρωματικής εντερικής διατροφής είναι αποτελεσματική για τη διατήρηση της ύφεσης στη νόσο του Crohn<sup>(89-91)</sup>. Οι Yamamoto et al μελέτησαν την επίδραση της εντερικής διατροφής στην κλινική και ενδοσκοπική υποτροπή μετά από εντερεκτομή σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Τυχαιοποιήθηκαν 40 ασθενείς για να λάβουν είτε μερική εντερική διατροφή (ομάδα εντερικής διατροφής), είτε ελεύθερη διαίτα (ομάδα μη εντερικής διατροφής) και υποβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση στους 6 και στους 12 μήνες μετεγχειρητικά. Στους 6 μήνες, το 25% της ομάδας εντερικής διατροφής και το 40% της ομάδας μη εντερικής διατροφής ανέπτυξαν ενδοσκοπική υποτροπή της νόσου. Στους 12 μήνες, ενδοσκοπική υποτροπή παρατηρήθηκε στο 30% της ομάδας εντερικής διατροφής και στο 70% της ομάδας μη εντερικής διατροφής. Το 5% της ομάδας εντερικής διατροφής και το 35% της ομάδας μη εντερικής διατροφής ανέπτυξαν κλινική υποτροπή κατά τη διάρκεια του ενός έτους παρακολούθησής τους. Συμπερασματικά, η μακροπρόθεσμη χορήγηση συμπληρωματικής εντερικής διατροφής μπορεί να ελαττώσει σημαντικά τόσο την κλινική όσο και την ενδοσκοπική υποτροπή μετά από εντερεκτομή για νόσο του Crohn<sup>(92)</sup>.

#### 4.2. Διατροφικά μοτίβα για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn

Ιδιαίτερη προσπάθεια έχει γίνει τα τελευταία χρόνια στον τομέα της αξιολόγησης ειδικών διατροφών για την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ. Δύο διατροφές που έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα είναι η Ειδική Υδατανθρακική Διατροφή (Specific Carbohydrate Diet- SCD) και η χαμηλή σε ολογοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες, και πολυόλες διατροφή (low Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyol diet- FODMAP). Η SCD διατροφή στηρίζεται στην υπόθεση ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν δυσλειτουργία των διασacχαριδασών, που είναι απαραίτητες για την πέψη των διασacχαριτών και της αμυλοπεκτίνης, οδηγώντας σε εισροή μεγαλύτερης ποσότητας δισακχαριτών στο κόλον, κάτι που οδηγεί σε βακτηριακή υπερανάπτυξη και αυξημένη εντερική διαπερατότητα. Η μόνη πηγή υδατανθράκων που επιτρέπει η SCD, είναι οι μονοσακχαρίτες (φρούτα και μέλι), και αποκλείονται οι δισακχαρίτες και οι περισσότεροι μονοσακχαρίτες<sup>(93)</sup>. Συνεπώς, περιλαμβάνει λαχανικά με υψηλό δείκτη αμύλου προς αμυλοπεκτίνη, φρούτα, ξηρούς καρπούς, πρωτεΐνες και λίπη. Οι έρευνες υποδεικνύουν ότι η SCD διατροφή διαθέτει

σημαντική δυναμική στον έλεγχο και στη διατήρηση της ύφεσης στους ασθενείς με ΙΦΝΕ <sup>(94-96)</sup>. Ως προς τη χαμηλή σε FODMAP διατροφή μία πρόσφατη μετά –ανάλυση η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 319 ασθενείς με ΙΦΝΕ (96% σε ύφεση) έδειξε γενικότερη βελτίωση στο σύνολο των συμπτωμάτων όπως η διάρροια, ο μετεωρισμός, η κακουχία και η ναυτία <sup>(97)</sup>.

Πρόσφατα μελετήθηκε η δράση διατροφών που στηρίζονται στα φυτικά προϊόντα ως μέσω επιτυχούς μακροπρόθεσμου ελέγχου της φλεγμονής <sup>(98)</sup>. Οι Chiba et al μελέτησαν την επίδραση της ημιχορτοφαγικής διατροφής (Semi Vegeterian Diet-SVD) ως μέσο πρόληψης της υποτροπής σε 22 ασθενείς με νόσο του Crohn σε ύφεση. Η διατροφή αυτή περιελάμβανε καστανό ρύζι, αυγά, γάλα, φρούτα λαχανικά και γιαούρτι σε καθημερινή βάση, ενώ ψάρι καταναλωνόταν μία φορά την εβδομάδα και κρέας μία φορά κάθε 2 εβδομάδες. Το 73% των ασθενών ακολούθησαν την SVD δίαιτα και η ύφεση διατηρήθηκε στο 94% της SVD ομάδας ασθενών, ενώ μόλις στο 33% της ομάδας που δεν την ακολούθησε. Επιπλέον η CRP ήταν φυσιολογική σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς της SVD ομάδας σε ύφεση κατά την ολοκλήρωση της μελέτης. Το συμπέρασμα που προέκυψε είναι ότι η SVD διατροφή είναι ιδιαιτέρως αποτελεσματική στην πρόληψη της υποτροπής σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε ύφεση <sup>(99)</sup>. Υποσχόμενα αποτελέσματα έδειξε και μία μελέτη παρέμβασης διάρκειας 6 εβδομάδων κατά την οποία 8 ασθενείς με νόσο του Crohn ακολούθησαν Μεσογειακή διατροφή. Παρατηρήθηκαν αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου με τάση να προσομοιάσει αυτό των υγιών ενηλίκων και τροποποίηση της έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη χρόνια φλεγμονή <sup>(100)</sup>.

Συνοψίζοντας, τα έως τώρα δεδομένα που αφορούν τις ειδικές διατροφές στις ΙΦΝΕ και στη νόσο του Crohn μένει να επιβεβαιωθούν από καλά σχεδιασμένες, μακροπρόθεσμες μελέτες στις οποίες θα διερευνηθούν οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της διατροφής, του εντερικού μικροβιώματος και της χρόνιας φλεγμονής που σχετίζεται με τη νόσο.

#### 4.3. Διατροφή και ανοσιακό σύστημα –πιθανές θεραπευτικές δράσεις στη νόσο του Crohn

Αρκετά μικροθρεπτικά συστατικά είναι σημαντικά στην ανοσοδιατροφή, μεταξύ των οποίων οι βιταμίνες A, C, D και E, το φυλλικό οξύ, το β-καροτένιο, όπως και ορισμένα ιχνοστοιχεία όπως ο ψευδάργυρος, το σελήνιο και ο σίδηρος. Η ανεπάρκεια σε ψευδάργυρο, βιταμίνες A και D μπορεί να ελαττώσει τη λειτουργικότητα των κυττάρων φυσικών φονέων (Natural Killer cells-NK cells), ενώ η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με ψευδάργυρο, ή βιταμίνη C μπορεί να ενισχύσει τη δραστηριότητα τους <sup>(101,102)</sup>. Η βιταμίνη D φαίνεται να παίζει ρόλο στην άμυνα του εντέρου, καταστέλλοντας τη μικροβιακή διείσδυση στο επιθήλιο. Ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει αναγνωριστεί στο 22-70% των ασθενών με νόσο του Crohn και έχει συνδεθεί με διαταραχή διαφόρων επιθηλιακών διεργασιών. Μέχρι στιγμής, έχουν γίνει μόνο δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για να αξιολογήσουν την επίδραση της θεραπείας υποκατάστασης με βιταμίνη D στην πορεία της νόσου των ασθενών με ΙΦΝΕ. Σε μία Δανική μελέτη, 94 ασθενείς με νόσο του Crohn τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν βιταμίνη D3 ή placebo. Η ομάδα των ασθενών που έλαβε D3 είχε μεν ελαττωμένο κίνδυνο υποτροπής, όμως μη στατιστικά σημαντικό <sup>(103)</sup>. Μία πιο πρόσφατη Ιρανική μελέτη που διεξήχθη μεταξύ 108 ασθενών με ΙΦΝΕ, έδειξε ότι η θεραπεία υποκατάστασης με βιταμίνη D3 ελάττωσε τα επίπεδα TNF-α του ορού, όχι όμως ουσιαστικά <sup>(104)</sup>. Περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας υποκατάστασης με βιταμίνες στους ασθενείς με νόσο του Crohn.

Εκτός όμως από τις βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία αποτελούν σημαντικό πεδίο έρευνας στον έλεγχο των ΙΦΝΕ. Ο ψευδάργυρος εμπλέκεται στον έλεγχο του πολλαπλασιασμού του DNA και ελέγχει σηματοδοτικά μονοπάτια κατά την ενεργοποίηση των T-κυττάρων <sup>(105)</sup>. Η ανεπάρκεια σεληνίου ελαττώνει την παραγωγή αντισωμάτων, ενώ η θεραπεία υποκατάστασης με σελήνιο ενισχύει την



απόκριση των Τ-κυττάρων και αυξάνει την αντισωματική σύνθεση. Επιπλέον, εξασκεί αντιοξειδωτική δράση προστατεύει από τις βλαπτικές αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου <sup>(106)</sup>. Η ανεπάρκεια σιδήρου οδηγεί σε διαταραχή του πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων καθώς και σε διαταραχή στην παραγωγή κυτταροκινών από τα λεμφοκύτταρα. Θα πρέπει όμως επίσης να αναφερθεί ότι ο σίδηρος υποστηρίζει την ανάπτυξη των παθογόνων και η θεραπεία υποκατάστασης με σίδηρο είναι δυνατό να προκαλέσει αύξηση της προδιάθεσης για λοιμώξεις. Ακόμη, η αυξημένη πρόσληψη σιδήρου στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, έχει συσχετισθεί με αρνητική επίδραση στη δραστηριότητα της νόσου και αύξηση του κινδύνου καρκινογένεσης μέσω ενίσχυσης του οξειδωτικού στρες <sup>(107)</sup>. Παρά το γεγονός ότι η ανεπάρκεια σε ιχνοστοιχεία θεωρητικά μπορούν να επηρεάσουν το ανοσιακό σύστημα και να επηρεάσουν τη δραστηριότητα της νόσου στους ασθενείς με νόσο του Crohn, περισσότερη έρευνα απαιτείται για την κατανόηση των ιδανικών επιπέδων στον οργανισμό.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Η ποιότητα ζωής αποτελεί μια έννοια με πολλές διαστάσεις δύσκολο να καθοριστούν με σαφήνεια και να αξιολογηθούν με ακρίβεια. Ο ορισμός της είναι περίπλοκος καθώς κάθε άνθρωπος την ορίζει υποκειμενικά ανάλογα με την προσωπικότητα του και τις περιβαλλοντικές καταστάσεις. Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας η έννοια της ποιότητας ζωής στα πλαίσια της υγείας δεν είναι απλώς η απουσία νόσου, αλλά και η κοινωνική, ψυχική και σωματική ευεξία του ατόμου. Συνεπώς, η ποιότητα ζωής των ασθενών καθορίζεται από τη σωματική και ψυχολογική τους κατάσταση, τις κοινωνικές τους σχέσεις, το βαθμό ανεξαρτησίας τους και τις σχέσεις τους με σημαντικά ζητήματα του περιβάλλοντός τους. Η ζωή ενός ανθρώπου αλλάζει όταν αυτός υποφέρει από ένα χρόνιο νόσημα και η κατάσταση αυτή επιδεινώνει όλες τις πτυχές της φυσιολογικής του λειτουργικότητας. Ακόμη, η αξιολόγηση του ίδιου του ασθενούς για την υγεία του αποτελεί σημαντικό στοιχείο στη διαδικασία της φροντίδας και της θεραπείας του, καθώς η γνώση του προβλήματος επιτρέπει τη δράση προς τη σωστή κατεύθυνση.

Για την ποσοτικοποίηση των παραμέτρων που συνθέτουν την ποιότητα ζωής έχουν αναπτυχθεί διάφορα ερωτηματολόγια που αξιολογούν όλες τις πτυχές που σχετίζονται με την ευεξία του ατόμου και παρέχουν στους ερευνητές ένα μέσο συστηματοποίησης των αποτελεσμάτων.

Η νόσος του Crohn μπορεί να επιδεινώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για το άμεσο περιβάλλον τους. Η χρόνια φύση της νόσου συχνά περιορίζει πολλές καθημερινές δραστηριότητες καθώς και την εκπλήρωση των κοινωνικών αναγκών του ατόμου. Επομένως, επηρεάζεται η συναισθηματική κατάσταση των ασθενών συμβάλλοντας έτσι τόσο στη φυσική όσο και στην ψυχολογική δυσλειτουργία τους.

#### 5.1. Διατροφική κατάσταση ασθενών με νόσο του Crohn και ποιότητα ζωής

Προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συσχετίζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με νόσο του Crohn με τη διατροφική τους κατάσταση. Οι υποθρεπτικοί ασθενείς περιγράφουν συχνότερα χαμηλότερη ποιότητα ζωής, όμως επειδή η κακή θρέψη σχετίζεται με ενεργή νόσο είναι εξαιρετικά δύσκολο η χαμηλή ποιότητα ζωής να αποδοθεί στην υποθρεψία καθώς είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη βαρύτητα της νόσου και την ύπαρξη καθημερινών συμπτωμάτων. Είναι γνωστό ότι η ενεργή νόσος οδηγεί σε υποθρεψία, όπως και ότι η ενεργή νόσος σχετίζεται με χαμηλότερη ποιότητα ζωής<sup>(108-110)</sup>. Αν όμως η κακή θρέψη επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, είναι ένα ερώτημα που μένει να απαντηθεί. Στη μελέτη των Norman et al μελετήθηκε η ποιότητα ζωής σε υποθρεπτικούς ασθενείς με καλοήθειες παθήσεις του γαστρεντερικού. Μεταξύ των 200 ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα, οι 69 έπασχαν από ΙΦΝΕ. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με κακή θρέψη είχαν σημαντικά διαταραγμένη ποιότητα ζωής τόσο σε ψυχικό όσο και σε σωματικό επίπεδο. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η υποομάδα των υποθρεπτικών ασθενών που έπασχε από νόσο του Crohn είχε βαρύτερη νόσο (μεγαλύτερο CDAI σκορ), κάτι το οποίο δυσχεραίνει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς δε μπορεί κάποιος να συμπεράνει με ασφάλεια ότι η χαμηλότερη ποιότητα ζωής που παρατηρήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς οφείλεται αποκλειστικά στη διατροφική στέρηση<sup>(111)</sup>. Σε αντίθετα συμπεράσματα οδηγήθηκαν οι Valentini et al, καθώς διαπίστωσαν ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών με νόσο του Crohn σχετιζόταν μεν με τη δραστηριότητα της νόσου, όμως δεν εμφάνιζε καμία συσχέτιση με οποιαδήποτε άλλη παράμετρο της διατροφικής τους κατάστασης ή της σύστασης σώματος<sup>(27)</sup>.

## 5.2. Διατροφικές ανεπάρκειες σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ποιότητα ζωής

Σίδηρος: Έλλειψη σιδήρου παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με νόσο του Crohn προκαλώντας σιδηροπενική αναιμία, η οποία σχετίζεται με ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, αίσθημα κακουχίας και ελαττωμένη ποιότητα ζωής <sup>(112,113)</sup>.

Βιταμίνη D: Η ανεπάρκεια βιταμίνης D παρατηρείται στους ασθενείς με νόσο του Crohn σε ποσοστό 22-70%. Στη μελέτη των Ulitsky et al που συμπεριέλαβε 504 ασθενείς με ΙΦΝΕ, διαπιστώθηκε έλλειψη βιταμίνης D στο 49,8% των ασθενών. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερη ποιότητα ζωής συγκρινόμενοι με αυτούς που δεν είχαν ανεπάρκεια στη βιταμίνη D. Η έλλειψη βιταμίνης D βρέθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με χαμηλή ποιότητα ζωής στην υποομάδα των ασθενών με ΙΦΝΕ που έπασχαν από νόσο του Crohn <sup>(114)</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νόσος του Crohn έχει παραδοσιακά συνδεθεί με υποθρεψία η αιτιολογία της οποίας είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με αρνητικές συνέπειες στην έκβαση της νόσου. Η κακή θρέψη σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα της νόσου, ενώ φαίνεται ότι τα τελευταία χρόνια είναι όλο και λιγότερο συχνή καθώς περισσότεροι ασθενείς επιτυγχάνουν μακροπρόθεσμη ύφεση λόγω των εξελίξεων στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Παρ' όλα αυτά οι ανεπάρκειες σε μέταλλα, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες παραμένουν συχνές μεταξύ των ασθενών και μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές εξωεντερικές επιπλοκές, με συχνότερη την αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος. Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού εκδηλώνονται με οστεοπενία ή οστεοπόρωση και οφείλονται σε διαταραχές των επιπέδων ασβεστίου, βιταμίνης D και μαγνησίου. Ακόμη, παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Δεν υπάρχουν προς το παρόν κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση των ανεπαρκειών σε μικροθρεπτικά συστατικά στους ασθενείς με νόσο του Crohn. Ένδειξη για διερεύνηση ύπαρξης ελλειμμάτων αποτελεί η εμφάνιση κλινικής συμπτωματολογίας και επί ανεύρεσης κάποιας ανεπάρκειας συστήνεται η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης.

Στους ασθενείς με υποθρεψία η διατροφική φροντίδα περιλαμβάνει την υποστήριξη της θρέψης με χορήγηση εντερικής ή παρεντερικής διατροφής. Η εντερική διατροφή έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την παρεντερική, όμως έχει πολύ χαμηλότερο κόστος και λιγότερες επιπλοκές γι' αυτό και αποτελεί τη θεραπεία εκλογής.

Αρκετές μελέτες έχουν ερευνήσει την αποτελεσματικότητα των διαφόρων σκευασμάτων εντερικής διατροφής στον έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Crohn. Η εντερική διατροφή είναι η θεραπεία εκλογής σε παιδιά με ενεργή νόσο καθώς επάγει την ύφεση, οδηγεί σε επούλωση του επιθηλίου, δρα ανοσοτροποποιητικά στον αυλό του εντέρου και βελτιώνει την κατάσταση θρέψης. Παρότι δεν είναι το ίδιο αποτελεσματική με τα στεροειδή στην επαγωγή της ύφεσης στους ενήλικες ασθενείς, η εντερική σίτιση παρουσιάζει πλεονεκτήματα στον έλεγχο της φλεγμονής και στη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ένα νέο πεδίο έρευνας αποτελεί η συσχέτιση της διατροφής με το μικροβίωμα του εντέρου, την αυξημένη εντερική διαπερατότητα και τη συντήρηση της χρόνιας φλεγμονής που παρουσιάζουν οι ασθενείς με νόσο του Crohn. Σε αυτή την κατεύθυνση αξιολογείται ο ρόλος των διαφόρων συστατικών της τροφής αλλά και πιο πολύπλοκων διατροφικών παρεμβάσεων με δυναμική ως προς την ελάττωση της φλεγμονής, την τροποποίηση επιγενετικών μονοπατιών και τη διατήρηση της ισορροπίας του μικροβιώματος ως μέσο διαχείρισης της νόσου.

Πέρα από τον υποστηρικτικό ρόλο της διατροφής στους ασθενείς με κακή θρέψη, αλλά και την ξεκάθαρη ένδειξη για χορήγηση εντερικής διατροφής στους παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn δεν υπάρχουν συγκεκριμένες διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους πάσχοντες από νόσο του Crohn κατά τη διάρκεια των περιόδων ύφεσης. Αυτό έχει ως συνέπεια μεγάλο ποσοστό των ασθενών να ακολουθεί δίαιτες αποκλεισμού λόγω του φόβου πυροδότησης υποτροπής. Διάφοροι γαστρεντερολογικοί οργανισμοί προτείνουν οι ασθενείς με νόσο του Crohn να ακολουθούν ισορροπημένη διατροφή χωρίς να αποκλείουν κάποια ομάδα τροφίμων και χωρίς να παρέχουν πιο συγκεκριμένες οδηγίες.

Η νόσος του Crohn επιδεινώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών κάτι που σχετίζεται μεταξύ άλλων με τη δραστηριότητα της νόσου. Ασθενείς με βαρύτερη νόσο περιγράφουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τους ασθενείς σε ύφεση. Επιπλέον, η υποθρεψία είναι χαρακτηριστικό των ασθενών με ενεργή νόσο. Η σχέση της κακής θρέψης με την ποιότητα ζωής δεν είναι ξεκάθαρη

και οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μένει να μελετηθεί αν η διατροφική παρέμβαση θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
2. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, et al. Crohn's disease. *BMJ* 2014;349:g6670.
3. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605.
4. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.
5. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3458–3462
6. Schwartz D.A. Loftus E.V. Jr. Tremaine W.J. Panaccione R. Harmsen W.S. Zinsmeister A.R. et al The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota *Gastroenterology* 122 4 2002 875–880
7. Best WR, Bectel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979;77:843-6.
8. Lahiff C, Safaie P, Awais A, et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:786-94.
9. Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, et al. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1634-40.
10. Peyrin-Biroulet L, Panes J, Sandborn WJ, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:348-354 e17.
11. Eiden, Kelly Anne. Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. *Practical Gastroenterology* 2003: 33-54.
12. Gassull, Miquel A. Nutrition and inflammatory bowel disease: its relation to pathophysiology, outcome and therapy. *Digestive Diseases* 21.3 (2003): 220-227.
13. Heatley, R. V. Assessing nutritional state in inflammatory bowel disease. *Gut* 27.Suppl 1 1986: 61-66.
14. Capristo, Esmeralda, et al. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 1998: 2411-2419.
15. Pirlich, Matthias, et al. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Digestive diseases* 2003;21.3: 245-251.
16. Hodges, P., et al. "Protein-energy intake and malnutrition in Crohn's disease. *Journal of the American Dietetic Association*. 84.12 (1984): 1460-1464.
17. Goh, Jason, and C. A. O'morain. "Nutrition and adult inflammatory bowel disease." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 17.3 (2003): 307-320.
18. Jeejeebhoy, Khurshed N. Clinical nutrition: 6. Management of nutritional problems of patients with Crohn's disease. *Canadian Medical Association Journal* 166.7 (2002): 913-918.

19. Reimund, J-M., et al. Immune activation and nutritional status in adult Crohn's disease patients. *Digestive and liver disease* 37.6 2005; 424-431.
20. Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, et al. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:2551-2556
21. Dawson AM. Nutritional disturbances in Crohn's disease. *Br J Surg.* 1972;59:817-819
22. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica.* 2010;95:175-178
23. Duerksen Dr, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition.* 2006;22:1210-1213
24. Mijač, Dragana D., et al. Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *European journal of internal medicine* 2010;21: 315-319
25. Filippi, J., Al Jaouni, R., Wiroth, J. B., Hébuterne, X., & Schneider, S. M. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflammatory bowel diseases* 2006; 12(3): 185-191
26. Jeejeebhoy, K. N., and M. J. Ostro. Nutritional consequences and therapy in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease.* Philadelphia, Pa, USA: Lea & Febiger 1988: 513-28.
27. Valentini, Luzia, et al. "Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission." *Nutrition* 2008;24: 694-702.
28. Vagianos, Kathy, et al. "Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2007: 311-319.
29. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, Lim A, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:895–906
30. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:213–225
31. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1550–1557
32. Sheehan AL, Warren BF, Gear MW, Shepherd NA. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg.* 1992;79:955–958
33. Ponemone V, Keshavarzian A, Brand MI, Saclarides T, Abcarian H, Cabay RJ, Fletcher E, Larsen B, Durstine LJ, Fantuzzi G, et al. Apoptosis and inflammation: role of adipokines in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2010;1
34. Lim H, Kim HJ, Hong SJ, Kim S. Nutrient intake and bone mineral density by nutritional status in patients with inflammatory bowel disease. *J Bone Metab.* 2014;21:195–203
35. Dumitrescu G, Mihai C, Dranga M, Prelipcean CC. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease from north-eastern Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2013;117:23–28

36. Spooren CE, Pierik MJ, Zeegers MP, Feskens EJ, Masclee AA, Jonkers DM. Review article: the association of diet with onset and relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1172–1187
37. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:168–174
37. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, Koutroubakis I, Lindgren S, Morena Fde L, Moum B, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:936–945
38. Goldenberg BA, Graff LA, Clara I, Zarychanski R, Walker JR, Carr R, Rogala L, Miller N, Bernstein CN. Is iron deficiency in the absence of anemia associated with fatigue in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1392–1397 λ
39. Gasche, Christoph, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases* 2007;13.12; 1545-1553.
40. Yakut, Mustafa, et al. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *European journal of internal medicine* 2010;21: 320-323.
41. Fernandez-Banares, F., et al. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 1989
42. Hodges, P., et al. Vitamin and iron intake in patients with Crohn's disease. *Journal of the American Dietetic Association* 1984: 52-58.
43. Vagianos, Kathy, and Charles N. Bernstein. Homocysteinemia and B vitamin status among adult patients with inflammatory bowel disease: A one year prospective follow up study. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18.4: 718-724.
44. Lindenbaum, J. Drugs and vitamin B12 and folate metabolism. *Current concepts in nutrition* 1983;12: 73-87.
45. Headstrom, Peggy D., Stephen J. Rulyak, and Scott D. Lee. Prevalence of and risk factors for vitamin B12 deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2008;14.2: 217-223.
46. Lenz, K. The effect of the site of lesion and extent of resection on duodenal bile acid concentration and vitamin B12 absorption in Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1975;10.3: 241-248.
47. Thompson, W. G., and E. Wrathell. The relation between ileal resection and vitamin B12 absorption. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 1977;20.5: 461-464.
48. Bernstein, C. N., et al. A randomized, placebo controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1996;10.5: 777-786.
49. Von Tirpitz, C., et al. Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17.6: 807-816.



50. Siffledeen, Jesse S., et al. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;17.8: 473-478.
51. Sentongo, Timothy A., et al. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *The American journal of clinical nutrition* 2002;76.5: 1077-1081.
52. Leslie, William D., et al. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103.6: 1451.
53. Gilman, J., F. Shanahan, and K. D. Cashman. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *European journal of clinical nutrition* 2006;60.7: 889.
54. Haderslev, K. V., et al. Vitamin D status and measurements of markers of bone metabolism in patients with small intestinal resection. *Gut* 2003;52.5: 653-658.
55. Leichtmann, Georges A., et al. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *The American journal of clinical nutrition* 1991;54.3: 548-552.
56. Davies, M., E. B. Mawer, and E. L. Krawitt. Comparative absorption of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in intestinal disease. *Gut* 1980;21.4: 287-292.
57. Pappa, Helen M., Richard J. Grand, and Catherine M. Gordon. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflammatory bowel diseases* 2006;12.12: 1162-1174.
58. Tajika, Masahiro, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *Journal of gastroenterology* 2004;39.6: 527-533.
59. Bartram, S. A., et al. A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18.11-12: 1121-1127.
60. Reginster, Jean-Yves, et al. Preliminary report of decreased serum magnesium in postmenopausal osteoporosis. *Magnesium* 1989;8.2: 106-109.
61. Rude, Robert K., and Helen E. Gruber. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *The Journal of nutritional biochemistry* 2004;15.12: 710-716.
62. Hesso, I. B. Magnesium deficiency in Crohn's disease. *Clinical nutrition* 1990;9.5: 297-298.
63. Galland, L. Magnesium and inflammatory bowel disease. *Magnesium* 1988;7.2: 78-83.
64. Grainge, Matthew J., Joe West, and Timothy R. Card. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *The Lancet* 2010;375.9715: 657-663.
65. Anstead, Gregory M. Steroids, retinoids, and wound healing. *Advances in wound care: the journal for prevention and healing* 1998;11.6: 277-285.
66. D'Odorico, S. Bortolan, R. Cardin, R. D'Inca', D. Martines, A. Ferronato, GC Sturniolo, A. Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2001;36.12: 1289-1294.

67. Hengstermann, Susanne, et al. Altered status of antioxidant vitamins and fatty acids in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition* 2008;27.4: 571-578.
68. Sinno, S., D. S. Lee, and A. Khachemoune. Vitamins and cutaneous wound healing. *Journal of wound care* 2011;20.6: 287-293.
69. Harries, A. D., and R. V. Heatley. Nutritional disturbances in Crohn's disease. *Postgraduate medical journal* 1983;59.697: 690-697.
70. Dudrick, Stanley J., et al. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in an adult? An affirmative answer. *Annals of surgery* 1969;169.6: 974.
71. Mullen, James L., et al. Ten years experience with intravenous hyperalimentation and inflammatory bowel disease. *Annals of surgery* 1978;187.5: 523.
72. Scolapio, James S. The role of total parenteral nutrition in the management of patients with acute attacks of inflammatory bowel disease. 1999: 223-224.
73. McIntyre, P. B., et al. Management of enterocutaneous fistulas: a review of 132 cases. *BJS* 1984;71.4: 293-296.
74. Ostro, M. J., G. R. Greenberg, and K. N. Jeejeebhoy. Total parenteral nutrition and complete bowel rest in the management of Crohn's disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1985;9.3: 280-287.
75. Shiloni, Eitan, Eduardo Coronado, and Herbert R. Freund. Role of total parenteral nutrition in the treatment of Crohn's disease. *The American journal of surgery* 1989;157.1: 180-185.
76. Yao, Guo-Xiang, et al. Role of perioperative parenteral nutrition in severely malnourished patients with Crohn's disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 2005;11.36: 5732.
77. Royall, Dawna, et al. Total enteral nutrition support improves body composition of patients with active Crohn's disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1995;19.2: 95-99.
78. Zachos, Mary, Melody Tondeur, and Anne Marie Griffiths. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Library* 2007.
79. Ludvigsson, J. F., et al. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta paediatrica* 2004;93.3: 327-335.
80. Johnson, Tracey, et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55.3: 356-361.
81. Dziechciarz, P., et al. Meta analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;26.6: 795-806.
82. Rubio, Amandine, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33.12: 1332-1339.
83. Lochs, Herbert, et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease: results of the European Cooperative Crohn's Disease Study IV. *Gastroenterology* 1991;101.4: 881-888.

84. Levine, A., M. Sladek, and R. Shaoul. Exclusive enteral nutrition is superior to corticosteroids and mesalamine for achieving normal CRP remission in new onset paediatric Crohns disease. *J Crohns Colitis* 2012;6: S111.
85. Khoshoo, Vikram, et al. Effect of low-and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohn's disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1996;20.6: 401-405.
86. Fernández-Bañares, Fernando, et al. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A metaanalysis of the randomized clinical trials. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1995;19.5: 356-364.
87. Griffiths, Anne M., et al. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108.4: 1056-1067.
88. Messori, A., et al. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease a meta-analysis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996;31.3: 267-272.
89. Akobeng, Anthony K., and Adrian G. Thomas. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Library* 2007.
90. Verma, S., et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease* 2000;32.9: 769-774.
91. Takagi, S., et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;24.9: 1333-1340.
92. Yamamoto, T., et al. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: a prospective, non randomized, parallel, controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25.1: 67-72.
93. Nieves, Raquel, and Roger T. Jackson. Specific carbohydrate diet in treatment of inflammatory bowel disease. *Tennessee medicine: journal of the Tennessee Medical Association* 2004;97.9: 407-407.
94. Andersen, Vibeke, Axel Kornerup Hansen, and Berit Lilienthal Heitmann. Potential impact of diet on treatment effect from anti-TNF drugs in inflammatory bowel disease. *Nutrients* 2017;9.3: 286.
95. Olendzki, Barbara C., et al. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutrition journal* 2014;13.1: 5.
96. Kakodkar, Samir, et al. The specific carbohydrate diet for inflammatory bowel disease: a case series. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2015;115.8: 1226-1232.
97. Zhan, Yong-an, and Shi-xue Dai. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clinical Nutrition* 2017.
98. Eichelmann, F., et al. Effect of plant based diets on obesity-related inflammatory profiles: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Obesity Reviews* 2016;17.11: 1067-1079.
99. Chiba, Mitsuro, et al. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2010;16.20: 2484.

100. Marlow, Gareth, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Human genomics* 2013;7.1: 24.
101. Erickson, Kent L., Edward A. Medina, and Neil E. Hubbard. Micronutrients and innate immunity. *The Journal of infectious diseases* 2000; 182.Supplement\_1: S5-S10.
102. Shaik-Dasthagirisah, Y. B., et al. Role of vitamins D, E and C in immunity and inflammation. 2013: 291-295.
103. Jørgensen, Søren Peter, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease—a randomized double-blind placebo controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;32.3: 377-383.
104. Dadaei, Tahereh, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- $\alpha$  serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench* 2015;8.1: 49.
105. Crawford, Aaron, and Duncan Wilson. Essential metals at the host–pathogen interface: nutritional immunity and micronutrient assimilation by human fungal pathogens. *FEMS yeast research* 2015;15.7.
106. Huang, Zhi, Aaron H. Rose, and Peter R. Hoffmann. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 2012;16.7: 705-743.
107. Seril, Darren N., et al. High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Journal of clinical gastroenterology* 2006;40.5: 391-397.
108. Larsson, Kjerstin, et al. Quality of life for patients with exacerbation in inflammatory bowel disease and how they cope with disease activity. *Journal of Psychosomatic Research* 2008;64.2: 139-148.
109. Graff, Lesley A., et al. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4.12: 1491-1501.
110. Luo, Xia-peng, et al. Over-reaching beyond disease activity: the influence of anxiety and medical economic burden on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Patient preference and adherence* 2017;11: 23.
111. Norman, Kristina, et al. Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. *World journal of gastroenterology: WJG* 2006;12.21: 3380.
112. Wells, Christopher W., et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory bowel diseases* 2006;12.2: 123-130.
113. Gasche, C., et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53.8: 1190-1197.
114. Ulitsky, Alex, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2011;35.3: 308-316.